

Sterilisasi produk kesehatan – Radiasi – Bagian 2: Penetapan dosis sterilisasi

(ISO 11137-2:2013 (E), IDT)

© ISO 2013– All rights reserved

© BSN 2015 untuk kepentingan adopsi standar © ISO menjadi SNI – Semua hak dilindungi

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh isi dokumen ini dengan cara dan dalam bentuk apapun serta dilarang mendistribusikan dokumen ini baik secara elektronik maupun tercetak tanpa izin tertulis BSN

BSN

Email: dokinfo@bsn.go.id

www.bsn.go.id

Diterbitkan di Jakarta

Daftar isi

Daftar isi.....	i
Prakata	ii
Pendahuluan.....	iii
1 Lingkup	1
2 Acuan normatif.....	1
3 Istilah, definisi, dan singkatan istilah.....	1
4 Definisi dan pemeliharaan kelompok produk untuk pengaturan dosis, pembenaran dosis, dan audit dosis sterilisasi	4
5 Pemilihan dan pengujian produk untuk menetapkan dosis sterilisasi.....	7
6 Metode penetapan dosis	10
7 Metode 1: Pengaturan dosis menggunakan informasi <i>bioburden</i>	11
8 Metode 2: Pengaturan dosis menggunakan bagian positif dari peningkatan dosis untuk menentukan faktor ekstrapolasi	21
9 Metode VD_{max} - Pembuktian 25 kGy atau 15 kGy sebagai dosis sterilisasi.....	30
10 Audit dosis sterilisasi	46
11 Contoh yang sudah dikerjakan	56
Bibliografi	79

Prakata

Standar ini disusun dengan mengadopsi secara identik melalui metode terjemahan dari ISO 11137-2:2013 (E), *Sterilization of health care products - Radiation — Part 2: Establishing the sterilization dose*.

Standar ini dirumuskan oleh Komite Teknis 11-05, Peralatan Kesehatan berbasis IPTEK Nuklir, dengan Badan Tenaga Nuklir Nasional (BATAN) sebagai instansi teknis, melalui forum konsensus yang telah diselenggarakan pada tanggal 15 Oktober 2014 di Tangerang Selatan dan dihadiri oleh para pemangku kepentingan (*stakeholder*) terkait yaitu perwakilan dari produsen, konsumen, pakar, dan pemerintah.

Standar ini menetapkan metode untuk menentukan dosis minimum yang diperlukan untuk mencapai persyaratan sterilitas yang ditentukan dan metode untuk membenarkan penggunaan 15 kGy atau 25 kGy sebagai dosis sterilisasi untuk mencapai SAL 10^{-6} . Standar ini juga menetapkan metode audit dosis sterilisasi untuk menunjukkan dosis sterilisasi yang efektif dan berkelanjutan. Standar ini mendefinisikan jenis produk untuk penetapan dosis sterilisasi dan audit dosis sterilisasi

Apabila pengguna menemukan keraguan dalam standar ini maka disarankan untuk melihat standar aslinya yaitu ISO 11137-2:2013 (E) dan/atau dokumen terkait lain yang menyertainya.

Pendahuluan

Standar ini menjelaskan metode yang dapat digunakan untuk menetapkan dosis sterilisasi sesuai dengan salah satu dari dua pendekatan yang ditentukan dalam ISO 11137-1:2006 butir 8.2. Metode yang digunakan dalam pendekatan ini adalah:

- Pengaturan dosis untuk memperoleh dosis spesifik dari suatu produk;
- Pembuktian dosis untuk memverifikasi dosis yang dipilih sebelumnya yaitu 15kGy atau 25 kGy.

Dasar metode pengaturan dosis yang dijelaskan dalam standar ini (Metode 1 dan 2) memberikan beberapa ide yang pertama kali dikemukakan oleh Tallentire⁰⁰⁰. Selanjutnya, protokol terstandarkan dikembangkan⁰⁰, yang menyusun basis metode pengaturan dosis yang dijelaskan dalam *AAMI Recommended Practice for Sterilization by Gamma Radiation*⁰⁰.

Metode 1 dan 2 serta prosedur audit dosis sterilisasi yang terkait menggunakan data yang diperoleh dari pelumpuhan populasi mikroba pada produk dalam keadaan alami. Metode ini berdasarkan pada model probabilitas untuk pelumpuhan populasi mikroba.

Model probabilitas ini sebagaimana diterapkan pada *bioburden* terdiri dari campuran berbagai jenis mikroba, mengasumsikan bahwa masing-masing spesies tersebut memiliki nilai D_{10} yang khas.

Dalam model ini, probabilitas bahwa produk akan memiliki mikroorganisme hidup setelah terpapar dosis radiasi tertentu didefinisikan dalam bentuk jumlah awal mikroorganisme pada produk sebelum iradiasi dan nilai D_{10} dari mikroorganisme.

Metode ini meliputi kinerja uji sterilitas pada item produk yang telah menerima dosis radiasi lebih rendah dari dosis sterilisasi. Hasil uji ini digunakan untuk memprediksi dosis yang diperlukan untuk mencapai tingkat jaminan sterilitas (*sterility assurance level, SAL*) yang telah ditentukan.

Metode 1 dan 2 juga dapat digunakan untuk membenarkan dosis 25 kGy, saat melakukan ujicoba pengaturan dosis, jika dosis sterilisasi yang diperoleh untuk SAL 10^{-6} kurang dari atau sama dengan 25 kGy.

Dasar metode yang dirancang khusus untuk membenaran dosis 25 kGy, yaitu Metode V_{dmax} , diajukan oleh Kowalski dan Tallentire⁰. Evaluasi selanjutnya yang melibatkan teknik komputasi menunjukkan bahwa prinsip-prinsip yang mendasarinya sangat beralasan⁰ dan uji coba lapangan menegaskan bahwa Metode V_{dmax} efektif dalam membenarkan 25 kGy untuk berbagai produk kesehatan yang diproduksi dan dirakit dengan cara yang berbeda⁰.

Prosedur yang distandarkan untuk penggunaan V_{dmax} dalam membenaran dosis sterilisasi 25 kGy telah diterbitkan di Laporan Informasi Teknis AAMI Technical Information Report *Sterilization of health care products — Radiation sterilization — Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose — Method V_{dmax}* ⁰, sebuah laporan yang menjadi dasar sebagian besar penjelasan metode dalam standar ini.

Untuk menghubungkan penggunaan V_{dmax} terhadap membenaran dosis sterilisasi tertentu yang dipilih sebelumnya, nilai numerik yang terakhir, dinyatakan dalam kilograys, ditulis

sebagai superscript ke simbol VD_{\max} . Jadi, untuk membenaran dosis sterilisasi 25 kGy, metode ini dinyatakan sebagai Metode VD_{\max}^{25} .

Metode VD_{\max} dibangun pada pengaturan dosis Metode 1 dan dengan demikian memiliki karakteristik konservatif yang kuat dari Metode 1.

Dengan cara yang sama, metode ini meliputi pelaksanaan uji sterilitas pada item produk yang telah menerima dosis radiasi yang lebih rendah dari dosis sterilisasi. Hasil dari pengujian ini digunakan untuk membenarkan bahwa 25 kGy mencapai $SAL-10^{-6}$.

Metode VD_{\max}^{15} didasarkan pada prinsip yang sama seperti Metode VD_{\max}^{25} . Prosedur ujinya sama dengan prosedur Metode VD_{\max}^{25} , tapi Metode VD_{\max}^{15} terbatas pada produk dengan bioburden rerata kurang dari atau sama dengan 1,5. Hasil dari uji sterilitas terkait digunakan untuk membenarkan bahwa 15 kGy mencapai tingkat jaminan sterilitas 10^{-6} .

Standar ini juga menjelaskan metode yang dapat digunakan untuk melakukan audit dosis sterilisasi sesuai dengan ISO 11137 1:2006, Butir 12. Setelah penetapan dosis sterilisasi, audit dosis sterilisasi dilakukan secara rutin untuk memastikan bahwa dosis sterilisasi mencapai SAL diinginkan.

Sterilisasi produk kesehatan – Radiasi – Bagian 2 : Penetapan dosis sterilisasi

1 Lingkup

Standar ini menetapkan metode untuk menentukan dosis minimum yang diperlukan untuk mencapai persyaratan sterilitas yang ditentukan dan metode untuk membenarkan penggunaan 15kGy atau 25kGy sebagai dosis sterilisasi untuk mencapai SAL 10^{-6} . Standar ini juga menetapkan metode audit dosis sterilisasi untuk menunjukkan dosis sterilisasi yang efektif dan berkelanjutan.

Standar ini mendefinisikan jenis produk untuk penetapan dosis sterilisasi dan audit dosis sterilisasi.

2 Acuan normatif

Dokumen-dokumen berikut ini, keseluruhan atau sebagian, secara normatif diacu dalam dokumen ini dan sangat diperlukan untuk penerapannya. Untuk acuan bertanggal, hanya edisi yang disebutkan yang berlaku. Untuk acuan tidak bertanggal, edisi terakhir dari dokumen yang diacu (termasuk amandemennya) berlaku.

ISO 11137-1:2006, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 11737-1, *Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 1: Determination of a population of microorganisms on products*

ISO 11737-2, *Sterilization of medical devices — Microbiological methods — Part 2: Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process*

3 Istilah, definisi, dan singkatan istilah

Untuk tujuan dokumen ini, istilah dan definisi yang diberikan dalam ISO 11137-1 dan yang berikut ini berlaku.

3.1 Istilah dan definisi

3.1.1

Batch

sejumlah produk yang ditentukan dengan karakter dan kualitas yang diharapkan atau dianggap seragam, yang telah dihasilkan selama satu siklus pabrikasi tertentu.

[ISO/TS 11139:2006, definisi 2.1]

3.1.2

bioburden

populasi mikroorganisme yang mampu bertahan hidup pada produk dan/atau sistem pengemasan.

[ISO/TS 11139:2006, definisi 2.1]

3.1.3

positif palsu (*false positive*)

Hasil uji yang diinterpretasikan sebagai pertumbuhan yang timbul pada produk yang diuji, atau bagian-bagiannya, baik pertumbuhan yang ditimbulkan oleh kontaminasi mikroba dari luar atau kekeruhan yang terjadi oleh interaksi antara produk, atau bagian-bagiannya, dengan media uji.

3.1.4

fraksi positif

hasil bagi antara banyaknya uji sterilitas positif dengan jumlah uji yang dilakukan.

3.1.5

peningkatan dosis

serangkaian dosis yang diterapkan pada sejumlah produk, atau bagian-bagiannya, dan digunakan dalam metode pengaturan dosis untuk memperoleh atau memastikan dosis sterilisasi

3.1.6

uji sterilitas negatif

Hasil uji yang menunjukkan tidak ada pertumbuhan mikroba yang terdeteksi dalam produk, atau bagian-bagiannya, yang dikenai uji sterilitas

3.1.7

sistem pengemasan

kombinasi dari sistem penghalang dan kemasan pelindung steril

[ISO / TS 11139:2006, definisi 2.28]

3.1.8

uji sterilitas positif

Hasil uji yang menunjukkan ada pertumbuhan mikroba yang terdeteksi pada produk, atau bagian-bagiannya, yang dikenai uji sterilitas

3.1.9

bagian item sampel

(*sample item portion, SIP*)

bagian tertentu dari suatu produk kesehatan yang diuji

3.1.10

distribusi standar resistensi

(*standard distribution of resistances, SDR*)

serangkaian acuan dari resistensi mikroorganisme dan probabilitas kejadian yang terkait.

3.1.11

sistem penghalang steril

kemasan minimum yang mencegah masuknya mikroorganisme dan menjaga produk tetap bebas hama pada saat digunakan

3.1.12

tingkat jaminan sterilitas

(*sterility assurance level, SAL*)

probabilitas suatu mikroorganisme yang bertahan hidup pada produk pasca sterilisasi.

CATATAN Istilah SAL menggunakan nilai kuantitatif, umumnya 10^{-6} atau 10^{-3} . Saat menerapkan nilai kuantitatif ini untuk jaminan sterilitas, SAL 10^{-6} memiliki nilai yang lebih rendah tetapi memberikan jaminan sterilitas yang lebih besar daripada SAL 10^{-3} .

[ISO / TS 11139:2006, definisi 2.46]

3.1.13

Audit dosis sterilisasi

ujicoba yang dilakukan untuk memastikan kesesuaian dosis sterilisasi yang ditetapkan

3.1.14

uji sterilitas

teknis operasi yang dilakukan sebagai bagian dari pengembangan, validasi, atau kualifikasi ulang untuk menentukan ada atau tidaknya mikroorganisme hidup pada produk atau bagian-bagiannya

[ISO / TS 11139:2006, definisi 2.54]

3.1.15

dosis verifikasi

prakiraan dosis radiasi untuk menghasilkan SAL yang telah ditentukan sebelumnya lebih besar dari atau sama dengan 10^{-2} yang digunakan dalam menetapkan dosis

3.2 Istilah yang disingkat

3.2.1

A

dosis untuk menurunkan nilai tengah dosis ffp (*first fraction positive dose*) ke dosis FFP (*First Fraction Positive dose*) sterilisasi

3.2.2

CD*

jumlah uji sterilitas positif yang diperoleh dari pengujian satu demi satu pada 100 item produk yang diiradiasi dalam suatu percobaan dosis verifikasi Metode 2.

3.2.3

d*

dosis yang berasal dari percobaan peningkatan dosis yang dilakukan pada item produk yang berasal dari satu *batch* produksi

3.2.4

D*

prakiraan awal dosis untuk memberikan SAL 10^{-2} pada item uji

CATATAN Umumnya, merupakan median dari tiga nilai d^* yang digunakan untuk produk tersebut

3.2.5

D**

prakiraan akhir dosis untuk memberikan SAL 10^{-2} pada item uji, yang digunakan dalam penghitungan dosis sterilisasi

3.2.6

DD*

dosis tertinggi yang diberikan dalam percobaan dosis verifikasi untuk Metode 2

3.2.7

DS

prakiraan nilai D_{10} mikroorganisme yang terdapat pada produk setelah terpapar DD*

3.2.8

Nilai D

Nilai D_{10}

waktu atau dosis yang dibutuhkan untuk mencapai pelumpuhan 90% dari populasi mikroorganisme uji pada kondisi yang ditetapkan

[ISO / TS 11139:2006, definisi 2.11]

CATATAN Untuk tujuan standar ini, D_{10} berlaku untuk dosis radiasi saja dan tidak untuk waktu

3.2.9

Dosis positif fraksi awal

(*first fraction positive dose, ffp*)

dosis terendah dari serangkaian peningkatan dosis, yang diterapkan pada item produk yang diambil dari *batch* produksi tertentu, sekurang-kurangnya satu dari 20 uji sterilitas dalam *batch* tersebut adalah negatif

3.2.10

dosis positif fraksi awal

(**First Fraction Positive dose, FFP**)

dosis yang menghasilkan nilai positif 19 dari 20 uji

sterilitas yang diharapkan akan terjadi, dihitung dengan mengurangi A dari median tiga dosis ffp

3.2.11

First No Positive dose

FNP

prakiraan dosis untuk memperoleh SAL 10^{-2} pada item uji, yang digunakan dalam perhitungan DS

3.2.12

VD_{max}^{15}

dosis verifikasi maksimum untuk *suatu bioburden*, konsisten dengan pencapaian SAL 10^{-6} pada dosis sterilisasi yang ditentukan, yaitu 15 kGy

3.2.13

VD_{max}^{25}

dosis verifikasi maksimum untuk *suatu bioburden*, konsisten dengan pencapaian SAL 10^{-6} pada dosis sterilisasi yang ditentukan, yaitu 25 kGy

4 Definisi dan pemeliharaan kelompok produk untuk pengaturan dosis, pembenaran dosis, dan audit dosis sterilisasi

4.1 Umum

Penetapan dosis sterilisasi dan pelaksanaan audit dosis sterilisasi adalah kegiatan yang merupakan bagian dari definisi proses (lihat ISO 11137-1:2006 butir 8) dan menjaga efektivitas proses (lihat ISO 11137-1:2006 butir 12).

Untuk kegiatan ini, produk dapat dikelompokkan dalam beberapa jenis, definisi kelompok produk didasarkan terutama pada jumlah dan tipe mikroorganisme yang terdapat pada atau dalam produk (*bioburden*). Tipe mikroorganisme mengindikasikan kekebalannya terhadap radiasi. Variabel seperti densitas dan konfigurasi produk dalam sistem pengemasannya tidak dipertimbangkan dalam penetapan kelompok produk ini karena variabel tersebut bukan faktor yang mempengaruhi *bioburden*.

Dalam menggunakan kelompok produk untuk menetapkan dosis sterilisasi dan untuk melaksanakan audit dosis sterilisasi, penting untuk diperhatikan risiko seperti penurunan kemampuan untuk mendeteksi perubahan yang tidak disengaja dalam proses pabrikasi yang mempengaruhi keefektifan sterilisasi.

Selain itu, penggunaan produk tunggal untuk mewakili kelompok produk mungkin tidak mendeteksi perubahan yang terjadi pada produk anggota lain dalam kelompok produk tersebut. Risiko yang terkait dengan penurunan kemampuan untuk mendeteksi perubahan pada produk anggota lain dari kelompok produk sebaiknya dievaluasi dan rencana untuk memelihara kelompok produk sebaiknya dikembangkan dan diterapkan sebelum proses tindak lanjut.

CATATAN Lihat ISO 14971 untuk panduan yang terkait dengan manajemen risiko.

4.2 Mendefinisikan kelompok produk

4.2.1 Kriteria untuk mendefinisikan kelompok produk harus didokumentasikan. Produk harus dinilai berdasarkan kriteria ini dan kesamaan antara anggota kelompok produk potensial yang dipertimbangkan. Pertimbangan harus mencakup semua variabel yang terkait dengan produk yang mempengaruhi *bioburden*, termasuk, namun tidak terbatas pada:

- a) sifat dan sumber bahan baku, termasuk pengaruhnya, jika ada, bahan baku yang mungkin bersumber lebih dari satu lokasi;
- b) komponen;
- c) ukuran dan desain produk;
- d) proses pabrikasi;
- e) peralatan pabrikasi;
- f) lingkungan pabrikasi;
- g) lokasi pabrikasi.

Hasil dari penilaian dan pertimbangan harus direkam (lihat ISO 11137 1:2006, butir 4.1.2).

4.2.2 Produk harus hanya dimasukkan dalam suatu kelompok produk jika menunjukkan bahwa variabel yang terkait dengan produk tersebut (lihat butir 4.2.1) adalah sama dan terkendali.

4.2.3 Untuk memasukkan produk dalam suatu kelompok produk, harus diperlihatkan bahwa *bioburden* terdiri dari jumlah dan jenis mikroorganisme yang sama.

4.2.4 Penggabungan produk dari beberapa lokasi pabrikasi ke dalam suatu kelompok produk harus ditetapkan dan dicatat secara khusus (lihat ISO 11137-1:2006, 4.1.2). Pertimbangan harus diberikan untuk dampak terhadap *bioburden* dari:

- a) perbedaan geografis dan/atau iklim antar lokasi;
- b) perbedaan dalam pengendalian proses pabrikasi atau lingkungan;

c) sumber bahan baku dan bahan pendukung pemrosesan (misalnya air).

4.3 Penetapan produk untuk mewakili suatu kelompok produk dalam pelaksanaan percobaan dosis verifikasi atau audit dosis sterilisasi

4.3.1 Produk untuk mewakili kelompok produk

4.3.1.1 Jumlah dan tipe mikroorganisme pada atau dalam produk harus digunakan sebagai dasar untuk pemilihan produk yang mewakili suatu kelompok produk.

4.3.1.2 kelompok produk harus diwakili oleh:

- a) produk utama (lihat butir 4.3.2), atau
- b) produk yang setara (lihat butir 4.3.3), atau
- c) produk tersimulasi (lihat butir 4.3.4).

4.3.1.3 Suatu penilaian formal dan terdokumentasi harus dilakukan untuk memutuskan produk yang tepat dari tiga wakil produk potensial dalam butir 4.3.1.2. Dalam penilaian ini, pertimbangan harus diberikan terhadap hal-hal berikut:

- a) jumlah mikroorganisme yang terdiri dari *bioburden*;
- b) tipe mikroorganisme yang terdiri dari bioburden;
- c) lingkungan tempat mikroorganisme muncul;
- d) ukuran produk;
- e) jumlah komponen;
- f) kompleksitas produk;
- g) tingkat otomatisasi selama pembuatan;
- h) lingkungan pabrikasi.

4.3.2 Produk utama

Anggota suatu kelompok produk hanya akan dianggap sebagai produk utama jika penilaian (lihat 4.3.1.3) menunjukkan bahwa anggota tersebut memberikan suatu potensi yang lebih besar dari semua anggota kelompok produk lainnya.

Dalam beberapa situasi, akan ada beberapa produk dalam kelompok produk tersebut, yang masing-masing dapat dianggap sebagai produk utama. Dalam keadaan seperti itu, salah satu dari produk tersebut dapat dipilih sebagai produk utama untuk mewakili kelompok, a) secara acak, atau b) sesuai dengan prosedur terdokumentasi untuk memasukkan produk yang berbeda yang dapat dianggap sebagai produk utama.

4.3.3 Produk yang setara

Sekelompok produk harus hanya akan dianggap setara jika penilaian (lihat 4.3.1.3) menunjukkan bahwa anggota kelompok produk tersebut mensyaratkan dosis sterilisasi yang sama. Pemilihan produk yang setara untuk mewakili jenis harus a) secara acak, atau b) sesuai dengan prosedur terdokumentasi untuk menyertakan anggota yang berbeda dari kelompok produk. Volume produksi dan ketersediaan produk harus dipertimbangkan dalam pemilihan produk yang setara untuk mewakili kelompok produk.

4.4 Dampak kegagalan penetapan dosis sterilisasi atau audit dosis sterilisasi pada kelompok produk

Dalam hal kegagalan selama penetapan dosis sterilisasi atau kinerja audit dosis sterilisasi untuk kelompok produk, semua anggota kelompok produk harus dianggap terpengaruh. Tindakan berikutnya harus diterapkan terhadap semua produk yang terdiri dari kelompok produk tersebut.

5 Pemilihan dan pengujian produk untuk menetapkan dosis sterilisasi

5.1 Sifat produk

5.1.1 Produk untuk sterilisasi dapat terdiri dari:

- a) satuan produk kesehatan dalam sistem pengemasannya
- b) satu set komponen yang disajikan dalam sistem pengemasan, yang dirakit membentuk produk kesehatan, bersama-sama dengan aksesoris yang diperlukan untuk menggunakan produk rakitan tersebut;
- c) sejumlah produk kesehatan yang identik dalam sistem pengemasannya;
- d) kit yang terdiri dari berbagai prosedur terkait produk kesehatan.

Item produk untuk kinerja penetapan dosis sterilisasi harus menggunakan Tabel 1

Tabel 1 - Sifat item produk untuk menetapkan dosis sterilisasi

Tipe produk	Item untuk estimasi bioburden, verifikasi dan/atau percobaan peningkatan dosis	Pertimbangan logis
Produk kesehatan tunggal dalam sistem pengemasannya	Satuan Produk kesehatan	Setiap produk kesehatan digunakan secara mandiri dalam praktik klinis
Satu set komponen dalam satu sistem pengemasan	Kombinasi dari semua komponen produk	Komponen dirakit sebagai satuan produk dan digunakan bersama-sama dalam praktik klinis
Jumlah produk kesehatan yang identik dalam sistem pengemasannya	Produk kesehatan tunggal yang diambil dari sistem pengemasan	Setiap produk kesehatan digunakan secara mandiri dalam praktek klinis; SAL dari satuan produk kesehatan dalam sistem pengemasan telah memenuhi SAL yang dipilih, meskipun SAL keseluruhan yang menggunakan sistem pengemasan mungkin lebih tinggi.
Kit produk kesehatan terkait prosedur sterilisasi ^a	Setiap kelompok produk kesehatan yang terdiri dari kit	Setiap produk kesehatan digunakan secara mandiri dalam praktik klinis
<p>CATATAN 1 Lihat 5.2 untuk panduan tentang penggunaan SIP untuk produk yang dikarakterisasi pada butir 5.1.1 b).</p> <p>CATATAN 2 Lihat Butir 4 untuk penggunaan kelompok produk untuk produk yang dikarakterisasi pada butir 5.1.1 d)</p> <p>^a Dalam penetapan dosis, dosis sterilisasi dipilih berdasarkan pada produk kesehatan yang mensyaratkan dosis sterilisasi tertinggi yang dibutuhkan.</p>		

5.1.2 Jika produk memiliki pernyataan sterilitas terhadap bagian produk tersebut, dosis sterilisasi dapat ditetapkan berdasarkan bagian tersebut saja.

CONTOH Jika produk memiliki label pernyataan sterilitas hanya untuk jalur fluida, dosis sterilisasi dapat ditetapkan berdasarkan penentuan *bioburden* dan hasil uji sterilitas yang dilakukan pada jalur fluida tersebut.

5.2 Bagian *item sampel* (*Sample item portion, SIP*)

5.2.1 Untuk produk dengan *bioburden* rerata lebih besar dari atau sama dengan 1,0 , seluruh produk (SIP sama dengan 1,0) sebaiknya digunakan untuk pengujian sesuai dengan Tabel 1, jika dapat dilaksanakan. Suatu bagian yang terpilih dari produk (SIP) dapat menggantikan ketika penggunaan seluruh produk tidak memungkinkan. SIP sebaiknya sebesar bagian dari item yang memungkinkan dan sebaiknya berukuran sesuai yang dapat ditangani selama pengujian.

5.2.2 Untuk produk dengan *bioburden* rerata kurang dari atau sama dengan 0,9, seluruh produk (SIP sama dengan 1,0) harus digunakan untuk pengujian sesuai dengan Tabel 1

5.2.3 Jika bioburden terdistribusi secara merata pada dan/atau dalam item, SIP mungkin dapat dipilih dari setiap bagian dari item tersebut. Jika bioburden tidak terdistribusi secara merata, SIP harus terdiri dari a) bagian dari produk yang dipilih secara acak yang mewakili secara proporsional masing-masing bahan asal produk tersebut dibuat, atau b) bagian dari produk yang dianggap sebagai pilihan terberat untuk proses sterilisasi.

Nilai SIP dapat dihitung berdasarkan panjang, massa, volume, atau luas permukaan (lihat Tabel 2 untuk contoh).

Tabel 2 - Contoh perhitungan SIP

Dasar SIP	Produk
Panjang	Tabung (diameter konsisten) Gulungan perban
Massa	bubuk baju
Volume	Cairan
Area permukaan	tirai bedah Tabung (variabel diameter)

5.2.4 Persiapan dan pengemasan dari sebuah SIP harus dilakukan dalam kondisi perubahan yang minimal terhadap *bioburden*. Kondisi lingkungan yang terkendali harus digunakan untuk pembuatan SIP dan, bila memungkinkan, bahan kemasan sebaiknya setara dengan yang digunakan untuk produk jadi.

5.2.5 Kelayakan SIP yang dipilih harus diperlihatkan. *Bioburden* dari SIP harus sedemikian rupa sehingga sekurang-kurangnya 17 dari 20 SIP non-iradiasi menghasilkan uji sterilitas positif, atau *bioburden* dari 1 atau lebih ditemukan pada sekurang-kurangnya 85% dari 20 SIP atau lebih.

Jika kriteria ini tidak terpenuhi, SIP yang berbeda diperiksa di awal dan yang memenuhi salah satu kriteria di atas harus digunakan. Jika seluruh produk diuji (SIP sama dengan 1,0), kriteria spesifik di atas tidak berlaku.

5.2.6 Bagian yang sama pada item produk (SIP) sebaiknya digunakan dalam pelaksanaan uji sterilitas ketika melakukan percobaan dosis verifikasi seperti yang digunakan dalam penentuan *bioburden* saat memperoleh dosis verifikasi.

CATATAN Jika bagian yang berbeda dari item produk (SIP) digunakan dalam pelaksanaan uji sterilitas dari bagian yang digunakan dalam penentuan *bioburden*, uji sebaiknya diperhatikan ketika diperoleh dosis verifikasi dan sterilisasi.

5.3 Cara pengambilan sampel

5.3.1 Produk untuk menetapkan atau mengaudit dosis sterilisasi harus mewakili produk yang digunakan pada kondisi dan prosedur pengolahan rutin. Setiap item produk yang digunakan untuk penentuan *bioburden* atau dalam pelaksanaan uji sterilitas sebaiknya diambil dari sistem pengemasan terpisah.

5.3.2 Periode waktu yang terjadi antara pengambilan produk dari produksi dan pelaksanaan percobaan dosis verifikasi sebaiknya mencerminkan periode waktu antara selesainya langkah pabrikasi terakhir dan sterilisasi produk. *Item* produk dapat dipilih dari produk gagal selama proses pabrikasi, mengingat Item produk telah mengalami pengolahan dan kondisi yang sama dengan sisa produksinya.

5.4 Pengujian mikrobiologi

5.4.1 Penentuan *bioburden* dan uji sterilitas harus dilakukan sesuai dengan ISO 11737-1 dan ISO 11737-2.

Medium kaldu padat keju kedelai (*Soybean Casein Digest Broth*), dengan temperatur inkubasi $(30 \pm 2) ^\circ\text{C}$ dan masa inkubasi 14 hari, umumnya direkomendasikan ketika media tunggal digunakan untuk pelaksanaan uji sterilitas. Jika terdapat alasan untuk menduga bahwa media dan temperatur ini tidak mendukung adanya pertumbuhan mikroorganisme, maka media dan kondisi inkubasi lain yang sesuai sebaiknya digunakan (lihat Acuan 0, 0, dan 0).

Manipulasi sebelum iradiasi tidak dapat diterima jika manipulasi tersebut mengubah besar bioburden atau respon terhadap radiasi (yaitu tindakan yang mengubah lingkungan kimia di sekitar mikroorganisme, biasanya tekanan oksigen).

Bila memungkinkan, untuk pelaksanaan percobaan dosis verifikasi, produk sebaiknya diiradiasi dalam bentuk semula dan dalam sistem pengemasannya. Namun, untuk mengurangi kemungkinan hasil positif palsu dalam melaksanakan uji sterilitas, produk dapat dibongkar dan dikemas ulang sebelum iradiasi. Bahan untuk pengemasan ulang produk iradiasi harus mampu menahan dosis yang diberikan dan penanganan selanjutnya, sehingga memperkecil kemungkinan terjadinya kontaminasi.

5.4.2 Penentuan *bioburden* harus dilakukan pada produk yang telah mengalami proses pengemasan.

CATATAN Umumnya sudah cukup untuk melakukan penentuan *bioburden* pada produk pasca dikeluarkan dari sistem pengemasan dan mengabaikan sistem pengemasan dari ketentuan.

5.5 Iradiasi

5.5.1 Iradiasi produk dalam penetapan dosis sterilisasi harus dilakukan dalam iradiator yang sudah mengikuti kualifikasi instalasi, kualifikasi operasi, dan kualifikasi kinerja, sesuai dengan ISO 11137-1.

5.5.2 Pengukuran dosis dan penggunaan sumber radiasi harus sesuai dengan ISO 11137-1.

5.5.3 Untuk melakukan percobaan dosis verifikasi atau percobaan peningkatan dosis, pemetaan dosis yang cukup harus dilakukan untuk mengidentifikasi dosis tertinggi dan terendah yang diberikan pada produk.

CATATAN Lihat ISO 11137-3 untuk panduan pada aspek dosimetri dari sterilisasi dengan radiasi.

6 Metode penetapan dosis

6.1 Jika dosis sterilisasi ditetapkan sesuai dengan ISO 11137-1:2006 butir 8.2.2 a) (produk-dosis sterilisasi spesifik), maka hal itu harus ditetapkan dengan salah satu metode berikut:

- a) Metode 1 untuk *batch* jamak dan tunggal (lihat Butir 7),
- b) Metode 2A dan 2B (lihat butir 8), atau
- c) Metode yang memberikan jaminan yang setara dengan a) atau b) di atas dalam pencapaian persyaratan yang ditetapkan untuk sterilitas.

6.2 Jika dosis sterilisasi 25 kGy ditetapkan sesuai dengan ISO 11137-1:2006 butir 8.2.2 b) (dosis sebenarnya), hal itu harus dibuktikan dengan salah satu metode berikut:

- a) Metode VD^{25}_{max} (lihat butir 9.2 dan 9.3), untuk produk dengan *bioburden* rerata kurang dari atau sama dengan 1 000,
- b) Metode 1 (lihat butir 7), untuk memperoleh dosis sterilisasi menggunakan nilai kurang dari atau sama dengan 25 kGy dan mencapai maksimal SAL 10^{-6} ,
- c) Metode 2 (lihat butir 8), untuk memperoleh dosis sterilisasi menggunakan nilai kurang dari atau sama dengan 25 kGy dan mencapai SAL 10^{-6} ,
- d) metode yang memberikan jaminan setara dengan a), b), atau c) di atas dalam mencapai maksimal SAL 10^{-6} .

6.3 Jika dosis sterilisasi 15 kGy ditetapkan sesuai dengan ISO 11137 1:2006 butir 8.2.2 b) (dosis substansi), harus dibuktikan dengan salah satu metode berikut:

- a) Metode VD^{15}_{max} (lihat butir 9.4 dan 9.5), untuk produk dengan *bioburden* rerata kurang dari atau sama dengan 1,5,
- b) Metode 1 (lihat butir 7), untuk memperoleh dosis sterilisasi menggunakan nilai kurang dari atau sama dengan 15 kGy dan mencapai maksimal SAL 10^{-6} ,
- c) Metode 2 (lihat butir 8),), untuk memperoleh dosis sterilisasi menggunakan nilai kurang dari atau sama dengan 15 kGy dan mencapai SAL 10^{-6} , atau
- d) metode yang memberikan jaminan setara dengan a), b), atau c) di atas dalam mencapai maksimal SAL 10^{-6} .

7 Metode 1: Pengaturan dosis menggunakan informasi *bioburden*

7.1 Pertimbangan logis

Metode penetapan dosis sterilisasi ini bergantung pada verifikasi eksperimental bahwa resistansi terhadap radiasi dari *bioburden* kurang dari atau sama dengan resistensi dari populasi mikroba yang memiliki distribusi standar resistensi (*standard distribution of resistances*, SDR).

Pilihan pertimbangan logis telah dilakukan untuk SDR. SDR menentukan resistensi mikroorganisme dengan istilah nilai D_{10} dan kemungkinan munculnya nilai populasi total (lihat Tabel 3). Dengan menggunakan metode komputasi telah dihitung dosis tunggal yang diperlukan untuk mencapai nilai SAL sebesar 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , dan 10^{-6} untuk meningkatkan tingkat *bioburden* rerata yang memiliki SDR. Nilai dosis terhitung untuk *bioburden* rerata yang tertentu ditabulasikan pada Tabel 5 dan 6.

CATATAN Tabel B.1 dari ISO 11137:1995, memberikan dosis verifikasi dan sterilisasi untuk Metode 1, disusun menggunakan dosis meningkat secara teratur untuk memberikan kesesuaian nilai rerata *bioburden* yang meningkat.

Peningkatan dosis 0,1 kGy dan nilai *bioburden* rerata meningkat secara tidak beraturan dan termasuk bilangan bulat dan pecahannya (yaitu 104; 112,6; 121,9; 131,9, dll).

Agar tabel lebih mudah digunakan dan ditafsirkan, nilai rerata *bioburden* dalam Tabel 5 bagian dari standar ini dinyatakan sebagai kenaikan bilangan bulat secara teratur. Kenaikan inkremental pada nilai *bioburden* dipilih untuk menghasilkan kenaikan dosis verifikasi sekitar 0,1 kGy, dosis verifikasi dibulatkan ke satu desimal. Kenaikan reguler nilai *bioburden* rerata yang sama dimasukkan dalam Tabel 6.

Tabel 3 - Distribusi standar resistensi yang digunakan dalam metode 1 (lihat Acuan 0)

D_{10} (kGy)	1,0	1,5	2,0	2,5	2,8	3,1	3,4	3,7	4,0	4,2
Probabilitas (%)	65,487	22,493	6,302	3,179	1,213	0,786	0,350	0,111	0,072	0,007

Dalam pelaksanaannya, *bioburden* rerata ditentukan. Dosis yang memberikan SAL 10^{-2} pada *bioburden* rerata ini dibaca dari Tabel 5 atau Tabel 6. Dosis ini ditetapkan sebagai dosis verifikasi dan merupakan dosis yang akan mengurangi populasi mikroba yang memiliki SDR ke tingkat yang memberikan SAL 10^{-2} . Seratus item produk kemudian dikenai dosis verifikasi yang dipilih dan setiap item dikenai uji sterilitas. Jika didapat tidak lebih dari dua uji positif dari 100 uji, *bioburden* rerata pada Tabel 5 atau Tabel 6 digunakan lagi untuk memberikan dosis sterilisasi untuk setiap SAL yang diinginkan.

Pertimbangan logis penggunaan dua positif didasarkan pada asumsi bahwa kemungkinan terjadinya jumlah positif sekitar rerata satu positif yang terdistribusi sesuai dengan distribusi Poisson. Dengan distribusi ini, didapat 92% probabilitas : nol, satu, atau dua positif akan terjadi (lihat Tabel 4).

Tabel 4 - Probabilitas terjadinya jumlah positif sekitar rerata satu, terdistribusi sesuai dengan distribusi Poisson

Jumlah positif	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Probabilitas (%)	36,6	37,0	18,5	6,1	1,5	0,3	0,05	0,006	0,000 7

7.2 Prosedur Metode 1 untuk produk dengan *bioburden* rerata lebih besar dari atau sama dengan 1,0 untuk *batch* produksi jamak

7.2.1 Umum

Dalam menerapkan Metode 1, enam tahap berikut harus diikuti.

CATATAN Sebagai contoh pengerjaan, lihat butir 11.1

7.2.2 Tahap 1 : Pilih SAL dan dapatkan sampel produk

7.2.2.1 Catat SAL untuk tujuan penggunaan produk.

7.2.2.2 Pilih 10 item produk masing-masing dari tiga *batch* produksi mandiri, sesuai dengan butir 5.1, 5.2 dan 5.3.

CATATAN Produk tambahan mungkin diperlukan untuk memvalidasi kecukupan SIP kurang dari 1,0 (lihat butir 5.2.5).

7.2.3 Tahap 2 : Tentukan *bioburden* rerata

7.2.3.1 Putuskan bila faktor koreksi diterapkan dalam penentuan *bioburden*.

CATATAN ISO 11737-1 menggunakan faktor koreksi yang diperoleh dari validasi teknik *bioburden* untuk kompensasi penghilangan mikroorganisme yang tidak sempurna pada produk. Penetapan dosis menggunakan Metode 1 dapat menggunakan penentuan *bioburden* tanpa penerapan faktor koreksi. Ketika faktor koreksi tidak digunakan, *bioburden* mungkin di bawah yang

diperkirakan. Kegagalan dalam menerapkan faktor koreksi *bioburden* dapat meningkatkan risiko kegagalan percobaan dosis verifikasi.

7.2.3.2 Tentukan *bioburden* dari masing-masing item produk yang dipilih dan hitung :

- a) *bioburden* rerata per *item* untuk masing-masing dari tiga *batch* item produk (*bioburden* rerata *batch*);
- b) *bioburden* rerata per *item* untuk semua *item* produk yang dipilih (*bioburden* rerata secara keseluruhan).

CATATAN 1 *Bioburden* umumnya ditentukan pada item produk tunggal kecuali nilai *bioburden* rendah (misalnya kurang dari 10), dalam hal ini dibolehkan untuk mengumpulkan 10 item produk untuk penentuan *bioburden* rerata *batch*. Pedoman ini tidak digunakan untuk SIP yang sebaiknya tidak dikumpulkan; sebaliknya SIP yang lebih besar sebaiknya dipilih (lihat butir 5.2.5).

CATATAN 2 Ketika tidak terdapat koloni yang teramati dalam penentuan *bioburden*, koloni ini kadang-kadang dinyatakan berada di bawah batas deteksi. Penggunaan batas deteksi sebagai nilai *bioburden* dalam menghitung rerata *bioburden* dapat menyebabkan perkiraan yang berlebihan. Perkiraan yang berlebihan bisa mempengaruhi validitas percobaan dosis verifikasi.

7.2.3.3 Bandingkan tiga *bioburden* rerata *batch* dengan *bioburden* rerata keseluruhan dan tentukan apakah salah satu dari *batch bioburden* dua kali atau lebih besar dari *bioburden* rerata keseluruhan.

7.2.4 Tahap 3: Dapatkan dosis verifikasi

Dapatkan dosis SAL 10^{-2} dari Tabel 5 sebagai *bioburden* rerata menggunakan salah satu dari yang berikut:

- a) jika *bioburden* rerata *batch* adalah dua kali atau lebih besar daripada *bioburden* rerata keseluruhan, gunakan *bioburden* rerata *batch* tertinggi, atau
- b) jika masing-masing *bioburden* rerata *batch* kurang dari dua kali *bioburden* rerata keseluruhan, gunakan *bioburden* rerata keseluruhan.

Jika *bioburden* rerata tidak terdapat dalam Tabel 5, gunakan nilai dalam tabel yang terdekat dan lebih besar dari *bioburden* rerata.

Tentukan dosis ini sebagai dosis verifikasi.

Jika SIP yang digunakan dalam pelaksanaan uji sterilitas, gunakan *bioburden* rerata *batch* SIP tertinggi atau *bioburden* rerata SIP keseluruhannya, yang sesuai, untuk mendapatkan dosis verifikasi.

7.2.5 Tahap 4: Lakukan percobaan dosis verifikasi

7.2.5.1 Pilih 100 item produk dari satu *batch* produk. Dari 100 item produk untuk melaksanakan Tahap 4 tersebut dapat dipilih dari salah satu *batch* yang penentuan *bioburden*-nya dilakukan pada Tahap 2 atau dari *batch* produksi keempat dalam kondisi yang mewakili produksi normal (lihat butir 5.3).

7.2.5.2 Iradiasi item produk ini pada dosis verifikasi.

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi 10% dari dosis verifikasi.

Perhitungan rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang 90% dari dosis verifikasi .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat butir 5.5) .

Jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi 10% dosis verifikasi, percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90 % dosis verifikasi, percobaan dosis verifikasi dapat diulang . Jika rerata dosis ini kurang dari 90% dari dosis verifikasi dan, pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang diamati dapat diterima (lihat butir 7.2.6.1), percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang.

7.2.5.3 Lakukan uji sterilitas untuk setiap item produk teriradiasi satu demi satu (lihat butir 5.4.1) dan catat jumlah uji sterilitas positifnya.

7.2.6 Tahap 5: Interpretasi hasil

7.2.6.1 Jika tidak lebih dari dua uji sterilitas positif diperoleh dari 100 uji yang dilakukan, verifikasi diterima.

7.2.6.2 Jika tiga atau lebih uji sterilitas positif di peroleh , verifikasi ditolak.

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini berasal dari pelaksanaan penentuan *bioburden*, uji sterilitas atau pengiriman dosis verifikasi yang tidak tepat, atau sebab terkait *bioburden* tertentu, lakukan tindakan korektif dan ulang percobaan dosis verifikasi menggunakan 100 *item* produk berikutnya. Jika, sebagai akibat dari tindakan korektif, perkiraan *bioburden* rerata berubah, gunakan dosis verifikasi (butir 7.2.4) yang sesuai dengan *bioburden* rerata yang berubah tersebut. Jika perkiraan *bioburden* rerata tidak berubah, gunakan dosis verifikasi sama seperti yang digunakan dalam percobaan dosis verifikasi yang ditolak. Interpretasikan hasil percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan butir 7.2.6.

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini tidak bisa dikaitkan dengan pelaksanaan yang tidak tepat dalam penentuan *bioburden*; pelaksanaan uji sterilitas; atau pemberian dosis verifikasi; atau sebab terkait *bioburden* tertentu, metode pengaturan dosis ini tidak valid dan metode alternatif untuk menetapkan dosis sterilisasi harus digunakan (lihat butir 6).

7.2.7 Tahap 6: Tetapkan dosis sterilisasi

7.2.7.1 Jika seluruh produk digunakan dan verifikasi diterima, dapatkan dosis sterilisasi untuk produk menggunakan Tabel 5 dengan mencocokkan ke tabel nilai *bioburden* rerata yang digunakan dalam Tahap 3. Pilihan lainnya, jika *bioburden* rerata tidak terdapat dalam Tabel 5 , gunakan nilai dalam tabel yang terdekat dan lebih besar dari *bioburden* rerata dan baca dosis yang diperlukan untuk mencapai SAL yang diinginkan.

7.2.7.2 Jika digunakan SIP kurang dari 1,0 dan verifikasi diterima, hitung *bioburden* rerata untuk seluruh produk dengan membagi SIP *bioburden rerata batch* tertinggi atau SIP *bioburden* rerata keseluruhan dengan nilai SIP yang sesuai.

Dapatkan dosis sterilisasi untuk produk menggunakan Tabel 5 dengan memasukkan tabel pada nilai tabulasi yang sama dengan *bioburden* rerata untuk seluruh produk. Pilihan lainnya, jika *bioburden* rerata tidak diberikan dalam Tabel 5, gunakan nilai dalam tabel yang terdekat dan lebih besar dari *bioburden* rerata dan baca dosis yang diperlukan untuk mencapai SAL yang diinginkan.

Tabel 5 - Dosis radiasi (kGy) yang disyaratkan untuk mencapai SAL yang ditentukan untuk bioburden rerata lebih dari besar atau sama dengan 1,0 yang mempunyai distribusi standar resistensi

<i>Bioburden rerata</i>	Tingkat jaminan sterilitas (Sterility assurance level, SAL)						<i>Bioburden rerata</i>	Tingkat jaminan sterilitas (Sterility assurance level, SAL)				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}			10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
1,0	3,0	5,2	8,0	11,0	14,2		19	5,9	8,8	11,9	15,1	18,6
1,5	3,3	5,7	8,5	11,5	14,8		20	6,0	8,8	11,9	15,2	18,7
2,0	3,6	6,0	8,8	11,9	15,2		22	6,1	9,0	12,1	15,4	18,8
2,5	3,8	6,3	9,1	12,2	15,6		24	6,2	9,1	12,2	15,5	19,0
3,0	4,0	6,5	9,4	12,5	15,8		26	6,3	9,2	12,3	15,6	19,1
3,5	4,1	6,7	9,6	12,7	16,1		28	6,4	9,3	12,4	15,7	19,2
4,0	4,3	6,8	9,7	12,9	16,2		30	6,5	9,4	12,5	15,8	19,3
4,5	4,4	7,0	9,9	13,1	16,4		32	6,6	9,4	12,6	15,9	19,4
5,0	4,5	7,1	10,0	13,2	16,6		34	6,6	9,5	12,7	16,0	19,5
5,5	4,6	7,2	10,2	13,4	16,7		36	6,7	9,6	12,8	16,1	19,6
6,0	4,7	7,3	10,3	13,5	16,9		38	6,8	9,7	12,8	16,2	19,7
6,5	4,8	7,4	10,4	13,6	17,0		40	6,8	9,7	12,9	16,2	19,8
7,0	4,8	7,5	10,5	13,7	17,1		42	6,9	9,8	13,0	16,3	19,8
7,5	4,9	7,6	10,6	13,8	17,2		44	6,9	9,9	13,0	16,4	19,9
8,0	5,0	7,7	10,7	13,9	17,3		46	7,0	9,9	13,1	16,5	20,0
8,5	5,1	7,8	10,8	14,0	17,4		48	7,0	10,0	13,2	16,5	20,0
9,0	5,1	7,8	10,8	14,1	17,5		50	7,1	10,0	13,2	16,6	20,1
9,5	5,2	7,9	10,9	14,1	17,6		55	7,2	10,2	13,4	16,7	20,3
10	5,2	8,0	11,0	14,2	17,6		60	7,3	10,3	13,5	16,9	20,4
11	5,3	8,1	11,1	14,3	17,8		65	7,4	10,4	13,6	17,0	20,5
12	5,4	8,2	11,2	14,5	17,9		70	7,5	10,5	13,7	17,1	20,6
13	5,5	8,3	11,3	14,6	18,0		75	7,6	10,6	13,8	17,2	20,7
14	5,6	8,4	11,4	14,7	18,1		80	7,7	10,7	13,9	17,3	20,8
15	5,7	8,5	11,5	14,8	18,2		85	7,7	10,8	14,0	17,4	20,9
16	5,8	8,5	11,6	14,9	18,3		90	7,8	10,8	14,1	17,5	21,0
17	5,8	8,6	11,7	15,0	18,4		95	7,9	10,9	14,1	17,5	21,1
18	5,9	8,7	11,8	15,1	18,5		100	8,0	11,0	14,2	17,6	21,2

CATATAN 1 tingkat bioburden yang tinggi pada tabel ini tidak dimaksudkan untuk menyatakan bahwa tingkat tersebut adalah normal

CATATAN 2 nilai yang ditabulasikan digunakan dalam tahap 3, 4, dan 6 dari pengaturan dosis metode 1

Table 5 - (lanjutan)

Bioburden rerata	Tingkat jaminan sterilitas (<i>Sterility assurance level, SAL</i>)					Bioburden rerata	Tingkat jaminan sterilitas (<i>Sterility assurance level, SAL</i>)				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
110	8,1	11,1	14,3	17,8	21,3	700	10,5	13,7	17,1	20,6	24,3
120	8,2	11,2	14,5	17,9	21,5	750	10,6	13,8	17,2	20,7	24,4
130	8,3	11,3	14,6	18,0	21,6	800	10,7	13,9	17,3	20,8	24,5
140	8,4	11,4	14,7	18,1	21,7	850	10,8	14,0	17,4	20,9	24,6
150	8,5	11,5	14,8	18,2	21,8	900	10,8	14,1	17,5	21,0	24,7
160	8,5	11,6	14,9	18,3	21,9	950	10,9	14,1	17,5	21,1	24,8
170	8,6	11,7	15,0	18,4	22,0	1 000	11,0	14,2	17,6	21,2	24,9
180	8,7	11,8	15,1	18,5	22,1	1 050	11,0	14,3	17,7	21,3	24,9
190	8,8	11,9	15,1	18,6	22,2	1 100	11,1	14,4	17,8	21,3	25,0
200	8,8	11,9	15,2	18,7	22,3	1 150	11,2	14,4	17,8	21,4	25,1
220	9,0	12,1	15,4	18,8	22,4	1 200	11,2	14,5	17,9	21,5	25,2
240	9,1	12,2	15,5	19,0	22,6	1 250	11,3	14,5	18,0	21,5	25,2
260	9,2	12,3	15,6	19,1	22,7	1 300	11,3	14,6	18,0	21,6	25,3
280	9,3	12,4	15,7	19,2	22,8	1 350	11,4	14,6	18,1	21,7	25,3
300	9,4	12,5	15,8	19,3	22,9	1 400	11,4	14,7	18,1	21,7	25,4
325	9,5	12,6	15,9	19,4	23,1	1 450	11,5	14,8	18,2	21,8	25,5
350	9,6	12,7	16,0	19,5	23,2	1 500	11,5	14,8	18,2	21,8	25,5
375	9,7	12,8	16,2	19,7	23,3	1 550	11,6	14,9	18,3	21,9	25,6
400	9,7	12,9	16,2	19,8	23,4	1 600	11,6	14,9	18,3	21,9	25,6
425	9,8	13,0	16,3	19,8	23,5	1 650	11,7	14,9	18,4	22,0	25,7
450	9,9	13,1	16,4	19,9	23,6	1 700	11,7	15,0	18,4	22,0	25,7
475	10,0	13,1	16,5	20,0	23,7	1 750	11,7	15,0	18,5	22,1	25,8
500	10,0	13,2	16,6	20,1	23,7	1 800	11,8	15,1	18,5	22,1	25,8
525	10,1	13,3	16,7	20,2	23,8	1 850	11,8	15,1	18,6	22,2	25,9
550	10,2	13,4	16,7	20,3	23,9	1 900	11,9	15,1	18,6	22,2	25,9
575	10,2	13,4	16,8	20,3	24,0	1 950	11,9	15,2	18,6	22,2	25,9
600	10,3	13,5	16,9	20,4	24,0	2 000	11,9	15,2	18,7	22,3	26,0
650	10,4	13,6	17,0	20,5	24,2	2 100	12,0	15,3	18,8	22,4	26,1

CATATAN 1 tingkat bioburden yang tinggi pada tabel ini tidak dimaksudkan untuk menyatakan bahwa tingkat tersebut adalah normal

CATATAN 2 nilai yang ditabulasikan digunakan dalam tahap 3, 4, dan 6 dari pengaturan dosis metode 1

Table 5 - (lanjutan)

Bioburden rerata	Tingkat jaminan sterilitas (<i>Sterility assurance level, SAL</i>)					Bioburden rerata	Tingkat jaminan sterilitas (<i>Sterility assurance level, SAL</i>)				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
2 200	12,1	15,4	18,8	22,4	26,1	8 000	13,9	17,3	20,8	24,5	28,3
2 300	12,1	15,4	18,9	22,5	26,2	8 500	14,0	17,4	20,9	24,6	28,4
2 400	12,2	15,5	19,0	22,6	26,3	9 000	14,1	17,5	21,0	24,7	28,5
2 500	12,2	15,6	19,0	22,6	26,4	9 500	14,1	17,6	21,1	24,8	28,5
2 600	12,3	15,6	19,1	22,7	26,4	10 000	14,2	17,6	21,2	24,9	28,6
2 700	12,3	15,7	19,1	22,8	26,5	10 500	14,3	17,7	21,3	24,9	28,7
2 800	12,4	15,7	19,2	22,8	26,5	11 000	14,4	17,8	21,3	25,0	28,8
2 900	12,4	15,8	19,3	22,9	26,6	11 500	14,4	17,8	21,4	25,1	28,9
3 000	12,5	15,8	19,3	22,9	26,6	12 000	14,5	17,9	21,5	25,2	28,9
3 200	12,6	15,9	19,4	23,0	26,8	13 000	14,6	18,0	21,6	25,3	29,1
3 400	12,7	16,0	19,5	23,1	26,9	14 000	14,7	18,1	21,7	25,4	29,2
3 600	12,8	16,1	19,6	23,2	26,9	15 000	14,8	18,2	21,8	25,5	29,3
3 800	12,8	16,2	19,7	23,3	27,0	16 000	14,9	18,3	21,9	25,6	29,4
4 000	12,9	16,3	19,8	23,4	27,1	17 000	15,0	18,4	22,0	25,7	29,5
4 200	13,0	16,3	19,8	23,5	27,2	18 000	15,1	18,5	22,1	25,8	29,6
4 400	13,0	16,4	19,9	23,5	27,3	19 000	15,1	18,6	22,2	25,9	29,7
4 600	13,1	16,5	20,0	23,6	27,3	20 000	15,2	18,7	22,3	26,0	29,8
4 800	13,2	16,5	20,0	23,7	27,4	21 000	15,3	18,8	22,4	26,1	29,9
5 000	13,2	16,6	20,1	23,7	27,5	22 000	15,4	18,8	22,4	26,1	29,9
5 300	13,3	16,7	20,2	23,8	27,6	23 000	15,4	18,9	22,5	26,2	30,0
5 600	13,4	16,8	20,3	23,9	27,7	24 000	15,5	19,0	22,6	26,3	30,1
5 900	13,5	16,8	20,4	24,0	27,8	25 000	15,6	19,0	22,6	26,4	30,1
6 200	13,5	16,9	20,4	24,1	27,8	26 000	15,6	19,1	22,7	26,4	30,2
6 500	13,6	17,0	20,5	24,2	27,9	27 000	15,7	19,1	22,8	26,5	30,3
6 800	13,7	17,0	20,6	24,2	28,0	28 000	15,7	19,2	22,8	26,5	30,3
7 100	13,7	17,1	20,7	24,3	28,1	29 000	15,8	19,3	22,9	26,6	30,4
7 400	13,8	17,2	20,7	24,4	28,1	30 000	15,8	19,3	22,9	26,6	30,4
7 700	13,8	17,2	20,8	24,4	28,2	32 000	15,9	19,4	23,0	26,8	30,6

CATATAN 1 tingkat bioburden yang tinggi pada tabel ini tidak dimaksudkan untuk menyatakan bahwa tingkat tersebut adalah normal

CATATAN 2 nilai yang ditabulasikan digunakan dalam tahap 3, 4, dan 6 dari pengaturan dosis metode 1

Table 5 - (lanjutan)

Bioburden rerata	Tingkat jaminan sterilitas (<i>Sterility assurance level, SAL</i>)						Bioburden rerata	Tingkat jaminan sterilitas (<i>Sterility assurance level, SAL</i>)				
	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶			10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
34 000	16,0	19,5	23,1	26,9	30,7		190 000	18,6	22,2	25,9	29,7	33,5
36 000	16,1	19,6	23,2	26,9	30,8		200 000	18,7	22,3	26,0	29,8	33,6
38 000	16,2	19,7	23,3	27,0	30,8		220 000	18,8	22,4	26,1	29,9	33,8
40 000	16,3	19,8	23,4	27,1	30,9		240 000	19,0	22,6	26,3	30,1	33,9
42 000	16,3	19,8	23,5	27,2	31,0		260 000	19,1	22,7	26,4	30,2	34,1
44 000	16,4	19,9	23,5	27,3	31,1		280 000	19,2	22,8	26,5	30,3	34,2
46 000	16,5	20,0	23,6	27,3	31,2		300 000	19,3	22,9	26,6	30,4	34,3
48 000	16,5	20,0	23,7	27,4	31,2		320 000	19,4	23,0	26,8	30,6	34,4
50 000	16,6	20,1	23,7	27,5	31,3		340 000	19,5	23,1	26,9	30,7	34,5
54 000	16,7	20,2	23,9	27,6	31,4		380 000	19,7	23,3	27,0	30,8	34,7
58 000	16,8	20,3	24,0	27,7	31,5		400 000	19,8	23,4	27,1	30,9	34,8
62 000	16,9	20,4	24,1	27,8	31,7		420 000	19,8	23,5	27,2	31,0	34,9
66 000	17,0	20,5	24,2	27,9	31,8		440 000	19,9	23,5	27,3	31,1	35,0
70 000	17,1	20,6	24,3	28,0	31,9		460 000	20,0	23,6	27,3	31,2	35,0
75 000	17,2	20,7	24,4	28,2	32,0		480 000	20,0	23,7	27,4	31,2	35,1
80 000	17,3	20,8	24,5	28,3	32,1		500 000	20,1	23,7	27,5	31,3	35,2
85 000	17,4	20,9	24,6	28,4	32,2		540 000	20,2	23,9	27,6	31,4	35,3
90 000	17,5	21,0	24,7	28,5	32,3		580 000	20,3	24,0	27,7	31,5	35,4
95 000	17,6	21,1	24,8	28,5	32,4		620 000	20,4	24,1	27,8	31,7	35,5
100 000	17,6	21,2	24,9	28,6	32,5		660 000	20,5	24,2	27,9	31,8	35,6
110 000	17,8	21,3	25,0	28,8	32,6		700 000	20,6	24,3	28,0	31,9	35,7
120 000	17,9	21,5	25,2	28,9	32,8		750 000	20,7	24,4	28,2	32,0	35,9
130 000	18,0	21,6	25,3	29,1	32,9		800 000	20,8	24,5	28,3	32,1	36,0
140 000	18,1	21,7	25,4	29,2	33,0		850 000	20,9	24,6	28,4	32,2	36,1
150 000	18,2	21,8	25,5	29,3	33,1		900 000	21,0	24,7	28,5	32,3	36,2
160 000	18,3	21,9	25,6	29,4	33,3		950 000	21,1	24,8	28,5	32,4	36,3
170 000	18,4	22,0	25,7	29,5	33,4		1 000 000	21,2	24,9	28,6	32,5	36,3
180 000	18,5	22,1	25,8	29,6	33,4							
<p>CATATAN 1 tingkat bioburden yang tinggi pada tabel ini tidak dimaksudkan untuk menyatakan bahwa tingkat tersebut adalah normal</p> <p>CATATAN 2 nilai yang ditabulasikan digunakan dalam tahap 3, 4, dan 6 dari pengaturan dosis metode 1</p>												

7.3 Prosedur Metode 1 untuk produk dengan *bioburden* rerata lebih besar dari atau sama dengan 1,0 untuk *batch* produksi tunggal

7.3.1 Pertimbangan logis

Metode ini diadaptasi dari Metode 1 untuk *batch* produksi jamak yang terdapat dalam butir 7.2. Hal ini dimaksudkan untuk digunakan dalam penentuan dosis sterilisasi untuk *batch* produksi tunggal saja. Metode ini tergantung pada verifikasi eksperimental dengan resistansi radiasi dari bioburden kurang dari atau sama dengan resistensi dari populasi mikroba yang memiliki SDR.

7.3.2 Umum

Penerapan adaptasi Metode 1 harus mengikuti enam tahap berikut.

7.3.3 Tahap 1: Pilih SAL dan dapatkan sampel produk

7.3.3.1 Catat SAL untuk tujuan penggunaan dari *batch* produk tersebut.

7.3.3.2 Pilih 10 item produk dari satu *batch* tunggal, sesuai dengan butir 5.1, 5.2 dan 5.3.

CATATAN Produk tambahan diperlukan untuk memvalidasi kecukupan sebuah SIP yang kurang dari 1,0 (lihat butir 5.2.5).

7.3.4 Tahap 2 : Tentukan bioburden rerata

7.3.4.1 Tentukan faktor koreksi jika harus diterapkan dalam penentuan bioburden.

CATATAN pelaksanaan penentuan dosis menggunakan Metode 1 dapat menggunakan penentuan bioburden tanpa penerapan faktor koreksi . Ketika faktor koreksi tidak digunakan, bioburden mungkin dapat diabaikan. Kegagalan untuk menerapkan faktor koreksi bioburden dapat meningkatkan risiko kegagalan percobaan dosis verifikasi .

7.3.4.2 Tentukan bioburden dari masing-masing item produk yang dipilih dan hitung bioburden rerata.

CATATAN 1 Bioburden umumnya ditentukan pada item produk tunggal kecuali bioburden yang rendah (misalnya kurang dari 10) , dalam kasus ini yang membolehkan untuk mengumpulkan 10 item produk untuk penentuan bioburden rerata. Standar ini tidak berlaku untuk SIP yang tidak dikumpulkan; sebagai gantinya, SIP yang lebih besar sebaiknya dipilih (lihat butir 5.2.5) .

CATATAN 2 Bila tidak ada koloni yang teramati dalam penentuan bioburden, biasanya dinyatakan sebagai di bawah batas deteksi. Penggunaan batas deteksi sebagai nilai bioburden dalam menghitung bioburden rerata dapat menyebabkan perkiraan yang terlalu tinggi. Prakiraan yang terlalu tinggi bisa mempengaruhi validitas dari percobaan dosis verifikasi.

7.3.5 Tahap 3 : Dapatkan dosis verifikasi

Dapatkan dosis untuk SAL 10^{-2} dari Tabel 5 menggunakan bioburden rerata.

Jika bioburden rerata tidak terdapat dalam Tabel 5 , gunakan nilai tabulasi terdekat yang lebih besar dari bioburden rerata.

Tentukan dosis ini sebagai dosis verifikasi.

Jika SIP digunakan dalam pelaksanaan uji sterilitas, gunakan bioburden rerata SIP untuk mendapatkan dosis verifikasi.

7.3.6 Tahap 4 : Lakukan percobaan dosis verifikasi

7.3.6.1 Pilih 100 item produk dari *batch* produk tunggal.

7.3.6.2 Iradiasi item produk ini pada dosis verifikasi.

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi dosis verifikasi lebih dari 10 % .

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 90 % dari dosis verifikasi.

Tentukan dosis yang diberikan (lihat butir 5.5).

Jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi dosis verifikasi lebih dari 10%, percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90% dosis verifikasi, percobaan dosis verifikasi dapat diulang. Jika dosis rerata ini kurang dari 90 % dosis verifikasi dan pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang dapat diterima teramati (lihat butir 7.3.7.1), percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang.

7.3.6.3 Lakukan uji sterilitas untuk setiap item produk teriradiasi satu demi satu (lihat butir 5.4.1) dan catat jumlah uji sterilitas positifnya.

7.3.7 Tahap 5 : Interpretasi hasil

7.3.7.1 Jika tidak lebih dari dua uji sterilitas positif diperoleh dari 100 uji yang dilakukan, verifikasinya disetujui.

7.3.7.2 Jika tiga atau lebih uji sterilitas positif di peroleh, verifikasinya ditolak.

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini berasal dari pelaksanaan yang tidak tepat dalam penentuan bioburden; pelaksanaan uji sterilitas atau pengiriman dosis verifikasi; atau penyebab - terkait *bioburden* tertentu, lakukan tindakan korektif dan ulang percobaan dosis verifikasi menggunakan 100 item produk berikutnya. Jika, sebagai akibat dari tindakan korektif, perkiraan *bioburden* rerata berubah, gunakan dosis verifikasi (butir 7.3.5) yang sesuai dengan *bioburden* rerata yang berubah tersebut. Jika perkiraan *bioburden* rerata tidak berubah, gunakan dosis verifikasi sama seperti yang digunakan dalam percobaan dosis verifikasi yang ditolak. Interpretasikan hasil percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan butir 7.3.7.

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini tidak bisa dikaitkan dengan pelaksanaan yang tidak tepat dalam penentuan bioburden; pelaksanaan uji sterilitas; atau pemberian dosis verifikasi; atau penyebab - terkait bioburden tertentu, metode pengaturan dosis ini tidak valid. Metode alternatif untuk menetapkan dosis sterilisasi harus digunakan (lihat butir 6).

7.3.8 Tahap 6: Tetapkan dosis sterilisasi

7.3.8.1 Jika seluruh produk digunakan dan verifikasi diterima, dapatkan dosis sterilisasi untuk produk menggunakan Tabel 5 dengan mencocokkan ke tabel nilai bioburden rerata yang digunakan dalam Tahap 3. Pilihan lainnya, jika bioburden rerata tidak terdapat dalam Tabel 5 , gunakan nilai tabulasi terdekat yang lebih besar dari bioburden rerata dan baca dosis yang diperlukan untuk mencapai SAL yang diinginkan.

7.3.8.2 Jika digunakan SIP kurang dari 1,0 dan verifikasi diterima, hitung bioburden rerata untuk seluruh produk dengan membagi *bioburden* rerata SIP dengan nilai SIP yang diperoleh.

Dapatkan dosis sterilisasi untuk produk dengan memasukkan nilai tabulasi yang sama dengan *bioburden* rerata untuk seluruh produk menggunakan Tabel 5. Pilihan lainnya, jika *bioburden* rerata tidak diberikan dalam Tabel 5 , masukkan nilai tabulasi terdekat yang lebih besar dari *bioburden* rerata untuk seluruh produk dan baca dosis yang diperlukan untuk mencapai SAL yang diinginkan.

7.4 Prosedur untuk Metode 1 untuk produk dengan bioburden rerata pada rentang 0,1 sampai 0,9 untuk batch produksi tunggal atau jamak

Untuk produk dengan bioburden rerata pada rentang 0,1 sampai 0,9 , prosedur penetapan dosis menggunakan Metode 1 di atas untuk batch jamak (lihat butir 7.2) atau tunggal (lihat butir 7.3) harus diikuti, kecuali:

- a) keseluruhan produk harus digunakan untuk pengujian, sesuai dengan Tabel 1;

- b) faktor koreksi harus digunakan dalam penentuan bioburden;
- c) Tabel 6 harus digunakan untuk mendapatkan dosis yang memberikan SAL 10^{-2} (dosis verifikasi) dan dosis sterilisasi untuk SAL yang dipilih.

CATATAN 1 Nilai yang diperoleh dari Tabel 6 digunakan dalam Tahap 3, 4, dan 6 dari pengaturan dosis Metode 1.

CATATAN 2 Untuk contoh yang dikerjakan, lihat butir 11.1

Tabel 6 - persyaratan Dosis radiasi (kGy) untuk mencapai SAL yang ditentukan untuk bioburden rerata pada rentang 0,1 sampai 0,9 yang memiliki distribusi resistansi standar (SDR)

Bioburden rerata	Tingkat jaminan sterilisasi SAL					Bioburden rerata	Tingkat jaminan sterilisasi SAL				
	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}		10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
0,10	1,3	3,0	5,2	8,0	11,0	0,45	2,3	4,4	7,0	9,9	13,1
0,15	1,5	3,3	5,7	8,5	11,5	0,50	2,4	4,5	7,1	10,0	13,2
0,20	1,7	3,6	6,0	8,8	11,9	0,60	2,5	4,7	7,3	10,3	13,5
0,25	1,9	3,8	6,3	9,1	12,2	0,70	2,7	4,8	7,5	10,5	13,7
0,30	2,0	4,0	6,5	9,4	12,5	0,80	2,8	5,0	7,7	10,7	13,9
0,35	2,1	4,1	6,7	9,6	12,7	0,90	2,9	5,1	7,8	10,8	14,1
0,40	2,2	4,3	6,8	9,7	12,9						

CATATAN Untuk bioburden rerata pada rentang $>0,9$ dan $<1,0$, gunakan Tabel 5 pada bioburden rerata 1,0

8 Metode 2: Pengaturan dosis menggunakan bagian positif dari peningkatan dosis untuk menentukan faktor ekstrapolasi

8.1 Pertimbangan logis

Dengan Metode 2, diperoleh informasi mengenai resistensi mikroorganisme terhadap radiasi saat berada pada produk. Metode ini menggunakan hasil uji sterilitas yang dilakukan pada item produk yang telah diiradiasi dengan serangkaian peningkatan dosis untuk memperkirakan dosis yang menyebabkan satu dari 100 item produk ini diharapkan akan tidak steril (yaitu, SAL 10^{-2}). Mikroorganisme yang tetap hidup pada paparan dosis tersebut berarti memiliki nilai D_{10} yang lebih homogen daripada *bioburden* awal. Dari percobaan peningkatan dosis, prakiraan dibuat dari nilai D_{10} ini yang digunakan untuk ekstrapolasi nilai SAL dibawah 10^{-2} untuk menentukan dosis sterilisasi.

Validitas dosis sterilisasi yang dihitung umumnya bergantung pada validitas ekstrapolasi di luar dosis yang diharapkan untuk mencapai SAL 10^{-2} . Dalam uji ekstensif dari protokol eksperimen menggunakan simulasi komputer pelumpuhan mikroorganisme pada produk, validitas ekstrapolasi ini telah dikonfirmasi untuk populasi yang memiliki distribusi resistensi yang ditetapkan secara eksperimental. Elaborasi dari pertimbangan logis yang diuraikan di atas, bersama-sama dengan hasil dari simulasi komputer, dituangkan dalam Referensi 0.

Pernyataan berikut menjelaskan dua prosedur, yaitu Metode 2A dan 2B. Metode 2A adalah metode yang umumnya diterapkan, sedangkan Metode 2B telah dikembangkan untuk produk dengan bioburden sangat rendah dan tidak berubah. Kondisi yang harus dipenuhi untuk menggunakan Metode 2B ditentukan dalam butir 8.3.1.1.

CATATAN 1 Metode 2B mensyaratkan bahwa seluruh produk (SIP sama dengan 1,0) dapat digunakan, sedangkan untuk Metode 2A, baik seluruh atau sebagian produk (SIP kurang dari 1,0) mungkin dapat digunakan.

Penentuan Bioburden tidak digunakan untuk menetapkan dosis sterilisasi menggunakan Metode 2. Namun, penentuan bioburden diperlukan sebagai bagian dari pemantauan rutin produk (lihat ISO 11137-1:2006, butir 7.3 dan butir 12.1).

Perhitungan untuk A, DS, dan dosis sterilisasi tidak sama untuk Metode 2A dan 2B; Oleh karena itu, perlu perhatian untuk memastikan penggunaan formula yang tepat.

Perhitungan dosis harus dibuat dengan data yang dibulatkan ke satu desimal. Dosis sterilisasi dapat dibulatkan (menggunakan prosedur pembulatan standar) ke satu desimal.

CATATAN 2 Dalam mengikuti prosedur dan contoh berikut ini, notasi adalah huruf kecil ketika mengacu pada hasil yang diperoleh dari produk yang diambil dari *batch* tunggal, dan huruf besar ketika mengacu pada hasil yang diperoleh dari produk yang diambil dari tiga *batch*.

8.2 Prosedur untuk Metode 2A

8.2.1 Umum

Dalam menerapkan Metode 2A, lima tahap di bawah ini harus diikuti.

CATATAN Untuk contoh yang telah dikerjakan, lihat butir 11.2.2 dan butir 11.2.3.

8.2.2 Tahap 1: Pilih SAL dan dapatkan sampel produk

8.2.2.1 Rekam SAL untuk tujuan penggunaan produk tersebut.

8.2.2.2 Pilih 280 item produk dari setiap tiga *batch* produksi mandiri, sesuai dengan butir 5.1, 5.2, dan 5.3.

CATATAN Produk tambahan mungkin diperlukan untuk memvalidasi kecukupan SIP kurang dari 1,0 (lihat butir 5.2.5).

8.2.3 Tahap 2 : Lakukan percobaan peningkatan dosis

8.2.3.1 Umum

8.2.3.1.1 Untuk setiap tiga *batch* produksi, iradiasi 20 item produk menggunakan sekurang-kurangnya sembilan macam dosis, mulai dari 2 kGy dan meningkat dengan peningkatan nominal 2 kGy .

Untuk peningkatan dosis yang diberikan, dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi peningkatan dosis nominal lebih dari 10 % atau 1,0 kGy, pilih yang lebih besar .

Untuk peningkatan dosis yang diberikan, rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 90% peningkatan dosis nominal atau peningkatan dosis nominal dikurangi 1,0 kGy, pilih yang lebih rendah .

Tentukan dosis yang diberikan pada setiap peningkatan dosis (lihat butir 5.5).

Untuk peningkatan dosis yang diberikan, jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi peningkatan dosis nominal lebih dari 10% atau 1,0 kGy , pilih dosis yang lebih besar, maka iradiasi 20 item produk berikutnya pada peningkatan dosis tertentu harus dilakukan.

Untuk peningkatan dosis yang diberikan, jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90% peningkatan dosis nominal atau peningkatan dosis nominal dikurangi 1,0 kGy, pilih yang lebih rendah, maka iradiasi 20 item produk berikutnya pada peningkatan dosis tertentu harus dilakukan .

8.2.3.1.2 Setiap item produk yang diradiasi secara individual lakukan uji sterilitas (lihat butir 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif yang ditemukan pada setiap peningkatan dosis.

8.2.3.1.3 Dapatkan nilai berikut dari hasil percobaan ini:

- a) A dan FFP (lihat butir 8.2.3.2);
- b) D^* (lihat butir 8.2.3.3);
- c) *Batch* CD^* (lihat butir 8.2.3.4).

8.2.3.2 A dan FFP

8.2.3.2.1 Untuk setiap tiga *batch* produksi, tentukan dosis terendah dari serangkaian peningkatan dosis yang sekurang-kurangnya satu dari 20 uji sterilitas adalah negatif. Tentukan dosis ini sebagai FFP untuk *batch* tertentu dan cari median FFP dari tiga *batch* produksi tersebut. Jika dua atau tiga *batch* menunjukkan FFP yang sama, pilih dosis untuk *batch* yang menunjukkan jumlah positif yang lebih tinggi atau tertinggi sebagai median FFP.

8.2.3.2.2 Dapatkan nilai A dari Tabel 7 menggunakan jumlah uji sterilitas positif pada median ffp.

Tabel 7 - Nilai A untuk jumlah uji sterilitas positif yang berbeda pada median ffp (Metode 2A)

Jumlah uji sterilitas positif pada median ffp	A (kGy)	Jumlah uji sterilitas positif pada median ffp	A (kGy)
19	0,00	9	0,79
18	0,13	8	0,87
17	0,22	7	0,95
16	0,31	6	1,05
15	0,38	5	1,15
14	0,45	4	1,28
13	0,52	3	1,43
12	0,58	2	1,65
11	0,65	1	2,00
10	0,72		
<p>CATATAN Nilai A yang dihitung menggunakan persamaan (1)</p> $A = (2 \text{ kGy}) \frac{\left\{ \log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/n)] \right\}}{\left\{ \log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/19)] \right\}}$ <p>Dengan n adalah jumlah uji sterilitas yang negatif (lihat referensi 0) (1)</p>			

8.2.3.2.3 Hitung FFP menggunakan Persamaan (2)

$$\text{FFP} = \text{median ffp} - A \quad (2)$$

8.2.3.3 D^*

8.2.3.3.1 Untuk setiap tiga *batch* produksi, tentukan d^* dengan :

- a) menemukan dosis sterilitas yang lebih rendah dari dua dosis berurutan dengan semua uji sterilitas negatif, diikuti tidak lebih dari satu uji positif berikutnya dalam salah satu uji yang tersisa dalam serangkaian peningkatan dosis, atau

- b) menemukan dosis dengan hasil satu positif dari 20 uji sterilitas, segera gunakan satu peningkatan dosis yang semua hasil uji adalah negatif dan diikuti oleh dosis-peningkatan dosis di mana semua hasil ujinya negatif.

8.2.3.3.2 Jika kriteria dalam 8.2.3.3.1 a) atau b) tidak sesuai dengan masing-masing tiga *batch* produksi , percobaan peningkatan dosis tidak valid . Dalam hal ini, pelaksanaan percobaan peningkatan dosis dapat diulang setelah evaluasi metodologi percobaan dan pelaksanaan tindakan korektif.

8.2.3.3.3 Tentukan D^* sebagai berikut :

- a) Jika *batch* tertinggi d^* melebihi median *batch* d^* kurang dari 5 kGy , median *batch* d^* menjadi D^* , atau
- b) jika *batch* tertinggi d^* melebihi median *batch* d^* lebih besar dari atau sama dengan 5 kGy, *batch* tertinggi d^* menjadi D^* .

8.2.3.4 *batch* CD^*

Tentukan *batch* ketika d^* sama dengan *batch* D^* dan tandai *batch* ini sebagai *batch* CD^* . Jika lebih dari satu *batch* memiliki d^* sama dengan D^* , salah satu *batch* ini dapat dipilih secara acak sebagai *batch* CD^* . Item produk dari *batch* CD^* digunakan dalam Tahap 3 Metode 2A. Kondisi penyimpanan produk ini harus memperhitungkan kemampuan produk untuk mendukung pertumbuhan mikroba. Jika perlu, *batch* keempat harus diambil sebagai *batch* CD^* .

8.2.4 Tahap 3 : Lakukan percobaan dosis verifikasi

8.2.4.1 Iradiasi 100 item produk dari *batch* CD^* pada dosis D^* .

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi D^* lebih dari 10% atau 1,0 kGy , pilih yang lebih besar.

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 90% D^* atau tidak boleh kurang dari D^* dikurangi 1,0 kGy, pilih dosis yang lebih rendah .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat butir 5.5). Tentukan dosis tertinggi yang diberikan sebagai DD^* .

CATATAN Tindakan sehubungan dengan batas dosis atas dan bawah tergantung pada nilai yang diambil oleh CD^* (lihat butir 8.2.4.2) .

8.2.4.2 Setiap item produk yang diradiasi secara individual lakukan uji sterilitas (lihat butir 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif. Tentukan nilai ini sebagai CD^* .

CATATAN 1 CD^* digunakan untuk menentukan FNP (lihat butir 8.2.5) dan DS (lihat butir 8.2.6) .

Jika CD^* sama dengan nol dan DD^* melebihi D^* lebih dari 10 % atau 1,0 kGy , pilih yang lebih besar, percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Jika CD^* adalah 1 sampai 15 dan DD^* melebihi D^* lebih dari 10% atau 1,0 kGy, pilih yang lebih besar, percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang .

CATATAN 2 percobaan ulangan dosis verifikasi mungkin dilakukan untuk mendapatkan nilai DD^* lebih rendah daripada yang ditemukan semula yang , pada gilirannya, akan memberikan nilai FNP dan DS yang rendah.

CATATAN 3 nilai CD^* dari 1 sampai 15, bersama dengan DD^* , memberikan prakiraan dosis yang mencapai $SAL\ 10^{-2}$. Keberterimaan DD^* yang melebihi D^* lebih dari 10% atau 1,0 kGy, pilih yang lebih besar, disepakati sebagai nilai yang dihasilkan dari FNP dan DS sebagai nilai konservatif D^{**} dan dosis sterilisasi.

Jika CD^* lebih besar dari 15 dan rerata aritmatik DD^* , dan dosis terendah untuk item produk kurang dari 90 % D^* atau kurang dari D^* dikurangi 1,0 kGy, pilih dosis yang lebih rendah, percobaan dosis verifikasi dapat diulang. Jika rerata tersebut tidak kurang dari 90% D^* atau tidak kurang dari D^* dikurangi 1,0 kGy, pilih dosis yang lebih rendah, penyebab terjadinya lebih dari 15 uji sterilitas yang positif sebaiknya dievaluasi, tindakan korektif dilaksanakan, dan D^* ditentukan ulang.

8.2.5 Tahap 4: Interpretasi hasil

Dapatkan FNP dari hasil percobaan ini sebagai berikut:

- jika CD^* kurang dari atau sama dengan 2, FNP sama dengan DD^* ;
- jika CD^* lebih dari 2 dan kurang dari 10, FNP sama dengan $DD^* + 2,0$ kGy;
- jika CD^* lebih dari 9 dan kurang dari 16, FNP sama dengan $DD^* + 4,0$ kGy; atau
- jika CD^* lebih besar dari 15, penyebabnya sebaiknya ditentukan, dilaksanakan tindakan korektif, dan ditentukan ulang D^* .

8.2.6 Tahap 5: Menetapkan dosis sterilisasi

8.2.6.1 Tentukan DS dari FFP dan FNP menggunakan Persamaan (3) atau Persamaan (4), tergantung pada perbedaan antara FNP dan FFP.

Jika (FNP - FFP) kurang dari 10 kGy, gunakan

$$DS = 2 + 0,2 (FNP - FFP) \quad (3)$$

CATATAN Dalam menggunakan Persamaan (3), jika (FNP - FFP) kurang dari nol, atur (FNP - FFP) mendekati nol.

Jika (FNP - FFP) lebih besar dari atau sama dengan 10 kGy, gunakan

$$DS = 0,4 (FNP - FFP) \quad (4)$$

8.2.6.2 Tetapkan D^{**} menggunakan Persamaan (5).

$$D^{**} = DD^* + [\log(CD^*)](DS) \quad (5)$$

CATATAN Jika CD^* sama dengan nol, atur $[\log(CD^*)]$ mendekati nol.

8.2.6.3 Hitung dosis sterilisasi, menggunakan Persamaan (6).

$$\text{sterilization dose} = D^{**} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2](DS) \quad (6)$$

Keterangan

D^{**} adalah estimasi akhir dari dosis yang akan memberikan $SAL\ 10^{-2}$;
 SAL adalah tingkat jaminan sterilitas terpilih;

- SIP adalah bagian dari produk (bagian item sampel) digunakan untuk menentukan D^{**} dan DS;
- DS adalah estimasi dosis yang dibutuhkan untuk menonaktifkan 90% mikroorganisme hidup DD*.

Perhitungan dosis harus dilakukan dengan data yang dibulatkan ke satu desimal. Dosis sterilisasi dapat dibulatkan (menggunakan prosedur pembulatan standar) ke satu desimal.

CATATAN Istilah log (SIP) pada Formula (6) menunjukkan faktor koreksi yang sesuai untuk sebagian dari produk yang digunakan untuk pengaturan dosis.

8.3 Prosedur untuk Metode 2B

8.3.1 Umum

8.3.1.1 Dalam menerapkan Metode 2B, tiga persyaratan berikut harus dipenuhi:

- a) kesatuan produk digunakan (SIP sama dengan 1,0);
- b) setelah iradiasi pada setiap peningkatan dosis, jumlah uji sterilitas positif yang teramati tidak melebihi 14;
- c) FNP tidak melebihi 5,5 kGy.

8.3.1.2 Dalam menerapkan Metode 2B, lima tahap di bawah ini harus diikuti.

CATATAN Untuk contoh yang telah dikerjakan, lihat butir 11.2.4.

8.3.2 Tahap 1: Pilih SAL dan dapatkan sampel produk

8.3.2.1 Rekan SAL untuk tujuan penggunaan produk.

8.3.2.2 Pilih 260 item produk dari setiap tiga *batch* produksi mandiri, sesuai dengan butir 5.1 dan 5.3.

8.3.3 Tahap 2: Lakukan percobaan peningkatan dosis

8.3.3.1 Umum

8.3.3.1.1 Untuk setiap tiga *batch* produksi, iradiasi 20 item produk menggunakan sekurang-kurangnya sembilan macam dosis, mulai dari 1 kGy dan meningkat dengan peningkatan nominal 1 kGy.

Untuk peningkatan dosis 1 kGy, dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi 1,2 kGy dan, untuk dosis inkremental lainnya, dosis ini tidak boleh melebihi peningkatan dosis nominal lebih dari 10 % atau 0,5 kGy, pilih yang lebih besar.

Untuk peningkatan dosis 1 kGy, rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 0,8 kGy dan, untuk peningkatan dosis lainnya, dosis mean tidak boleh kurang dari 90% peningkatan dosis nominal atau peningkatan dosis nominal dikurangi 0,5 kGy, pilih yang lebih rendah.

Tentukan dosis yang diberikan pada masing-masing peningkatan dosis (lihat butir 5.5).

Jika peningkatan dosis 1 kGy, dosis tertinggi untuk item produk melebihi 1,2 kGy, untuk peningkatan dosis lainnya, dosis ini melebihi peningkatan dosis nominal yaitu lebih dari 10% atau 0,5 kGy, pilih yang lebih besar, 20 item produk selanjutnya harus diradiasi pada peningkatan dosis tertentu.

Jika, peningkatan dosis 1 kGy, rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 0,8 kGy dan, untuk peningkatan dosis lainnya, rerata dosis ini kurang dari 90 % dari peningkatan dosis nominal atau peningkatan dosis nominal dikurangi 0,5 kGy, pilih yang lebih rendah, 20 item produk selanjutnya harus diradiasi pada peningkatan dosis tertentu.

8.3.3.1.2 Setiap item produk yang diradiasi secara individual lakukan uji sterilitas (lihat butir 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif yang ditemukan pada setiap peningkatan dosis.

8.3.3.1.3 Dapatkan nilai berikut dari hasil percobaan ini :

- a) A dan FFP (lihat butir 8.3.3.2)
- b) D* (Lihat butir 8.3.3.3);
- c) *batch* CD* (Lihat butir 8.3.3.4).

8.3.3.1 A dan FFP

8.3.3.2.1 Untuk setiap tiga *batch* produksi, tentukan dosis terendah dari peningkatan dosis yang sekurang-kurangnya satu dari 20 uji sterilitas negatif. Tentukan dosis ini sebagai ffp untuk *batch* tertentu dan cari median ffp dari tiga *batch* produksi tersebut. Jika dua atau tiga *batch* menunjukkan ffp yang sama, pilih dosis untuk *batch* yang menunjukkan jumlah positif yang lebih atau tertinggi sebagai median ffp.

8.3.3.2.2 dapatkan nilai A dari Tabel 8 menggunakan jumlah uji sterilitas positif pada median ffp.

Tabel 8 - Nilai A untuk jumlah uji sterilitas positif yang berbeda pada median ffp (Metode 2B)

Jumlah uji sterilitas positif yang berbeda pada median ffp	A (kGy)		jumlah uji sterilitas positif yang berbeda pada median ffp	A (kGy)
14	0,22		7	0,48
13	0,26		6	0,52
12	0,29		5	0,58
11	0,32		4	0,64
10	0,36		3	0,72
9	0,40		2	0,82
8	0,44		1	1,00
<p>CATATAN Nilai A yang dihitung menggunakan Persamaan (7)</p> $A = (1 \text{ kGy}) \frac{\left\{ \log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/n)] \right\}}{\left\{ \log_{10}(\log_e 20) - \log_{10}[\log_e(20/19)] \right\}} \quad (7)$ <p>Keterangan n adalah jumlah uji sterilitas yang negatif (Lihat acuan 0)</p>				

8.3.3.2.3 Hitung FFP menggunakan persamaan (2) (lihat butir 8.2.3.2.3) .

8.3.3.3 D*

8.3.3.3.1 Untuk setiap tiga *batch* produksi, tentukan d* dengan :

- a) menemukan dosis sterilitas yang lebih rendah dari dua dosis berurutan dengan semua uji sterilitas negatif, diikuti tidak lebih dari satu uji positif berikutnya dalam salah satu uji yang tersisa dalam serangkaian peningkatan dosis, atau

- b) menemukan dosis dengan hasil satu positif dari 20 uji sterilitas, segera gunakan satu peningkatan dosis yang semua hasil uji adalah negatif dan diikuti oleh dosis-peningkatan dosis di mana semua hasil ujinya negatif.

8.3.3.3.2 Jika kriteria dalam 8.3.3.3.1 a) atau b) tidak sesuai dengan masing-masing tiga *batch* produksi , percobaan peningkatan dosis tidak valid . Dalam hal ini, pelaksanaan percobaan peningkatan dosis dapat diulang setelah evaluasi metodologi percobaan dan pelaksanaan tindakan korektif.

8.3.3.3.3 Tentukan D^* sebagai berikut :

- a) jika *batch* tertinggi d^* melebihi median *batch* d^* kurang dari 5 kGy , median *batch* d^* menjadi D^* , atau
b) jika *batch* tertinggi d^* melebihi median *batch* d^* lebih besar dari atau sama dengan 5 kGy, *batch* tertinggi d^* menjadi D^* .

8.3.3.4 *batch* CD^*

Tentukan *batch* ketika d^* sama dengan *batch* D^* dan tandai *batch* ini sebagai *batch* CD^* . Jika lebih dari satu *batch* memiliki d^* sama dengan D^* , salah satu *batch* ini dapat dipilih secara acak sebagai *batch* CD^* . Item produk dari *batch* CD^* digunakan dalam Tahap 3 Metode 2B. Kondisi penyimpanan produk ini harus memperhitungkan kemampuan produk untuk mendukung pertumbuhan mikroba. Jika perlu, *batch* keempat harus diambil sebagai *batch* CD^* .

8.3.4 Tahap 3 : Lakukan percobaan dosis verifikasi

8.3.4.1 Iradiasi 100 item produk dari *batch* CD^* pada dosis D^* .

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi D^* lebih dari 10% atau 1,0 kGy , pilih yang lebih besar .

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 90% D^* atau tidak boleh kurang dari D^* dikurangi 1,0 kGy , pilih dosis yang lebih rendah .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat butir 5.5). Tentukan dosis tertinggi yang diberikan sebagai DD^* .

CATATAN Tindakan sehubungan dengan batas dosis atas dan bawah tergantung pada nilai yang diambil oleh CD^* (lihat butir 8.3.4.2).

8.3.4.2 Setiap item produk yang diradiasi secara individual lakukan uji sterilitas (lihat butir 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif. Tentukan nilai ini sebagai CD^* .

CATATAN 1 CD^* digunakan untuk menentukan FNP (lihat butir 8.3.5) dan DS (lihat butir 8.3.6).

Jika CD^* sama dengan nol dan DD^* melebihi D^* dengan lebih dari 10% atau 1,0 kGy, pilih yang lebih besar , percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Jika CD^* adalah 1 sampai 15 inklusif dan DD^* melebihi D^* dengan lebih dari 10 % atau 1,0 kGy, pilih yang lebih besar, percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang.

CATATAN 2 percobaan ulangan dosis verifikasi mungkin dilakukan untuk mendapatkan nilai DD^* lebih rendah daripada yang ditemukan semula yang , pada gilirannya, akan memberikan nilai FNP dan DS yang rendah.

CATATAN 3 nilai CD^* dari 1 sampai 15, bersama dengan DD^* , memberikan prakiraan dosis yang mencapai SAL 10^{-2} . Keberterimaan DD^* yang melebihi D^* lebih dari 10% atau 1,0 kGy, pilih yang lebih besar, disepakati sebagai nilai yang dihasilkan dari FNP dan DS sebagai nilai konservatif D^{**} dan dosis sterilisasi.

Jika CD^* lebih besar dari 15 dan rerata aritmatik DD^* , dan dosis terendah untuk item produk kurang dari 90 % D^* atau kurang dari D^* dikurangi 1,0 kGy, pilih dosis yang lebih rendah, percobaan dosis verifikasi dapat diulang. Jika rerata tidak kurang dari 90 % D^* atau tidak kurang dari D^* dikurangi 1,0 kGy, pilih dosis yang lebih rendah, akibat adanya lebih dari 15 uji sterilitas yang positif sebaiknya dievaluasi, dilaksanakan tindakan korektif, dan ditentukan ulang D^* .

8.3.5 Tahap 4 : Interpretasi hasil

Dapatkan FNP dari hasil percobaan ini sebagai berikut :

- a) jika CD^* kurang dari atau sama dengan 2, FNP sama dengan DD^* ;
- b) jika CD^* lebih dari 2 dan kurang dari 10, FNP sama dengan $DD^* + 2,0$ kGy ;
- c) jika CD^* lebih dari 9 dan kurang dari 16, FNP sama dengan $DD^* + 4,0$ kGy; atau
- d) jika CD^* lebih besar dari 15, penyebabnya sebaiknya ditentukan, dilaksanakan tindakan korektif, dan ditentukan ulang D^* .

8.3.6 Tahap 5: Menetapkan dosis sterilisasi

8.3.6.1 Tentukan DS dari FFP dan FNP menggunakan Persamaan (8).

$$DS = 1,6 + 0,2 (FNP - FFP) \quad (8)$$

CATATAN Dalam menggunakan Formula (8), jika $(FNP - FFP)$ adalah kurang dari nol, atur $(FNP - FFP)$ mendekati nol.

8.3.6.2 Tetapkan D^{**} menggunakan Persamaan (5) (lihat butir 8.2.6.2).

8.3.6.3 Hitung dosis sterilisasi menggunakan Persamaan (9).

$$\text{Dosis sterilisasi} = D^{**} + [-\text{Log (SAL)}-2] \times (DS) \quad (9)$$

Keterangan

D^{**} adalah estimasi akhir dari dosis yang akan memberikan SAL 10^{-2} ;

SAL adalah tingkat jaminan sterilitas terpilih;

DS adalah estimasi dosis yang dibutuhkan untuk menonaktifkan 90% dari mikroorganisme hidup DD^* .

Perhitungan dosis harus dilakukan dengan data yang dibulatkan ke satu desimal. Dosis sterilisasi dapat dibulatkan (menggunakan prosedur pembulatan standar) ke satu desimal.

9 Metode VD_{max} - Pembuktian 25 kGy atau 15 kGy sebagai dosis sterilisasi

9.1 Pertimbangan logis

Secara operasional, metode pembuktian untuk memilih dosis sterilisasi ini adalah sama dengan pengaturan dosis menggunakan Metode 1 (lihat Butir 7) ; hal itu juga memerlukan penentuan bioburden dan melakukan percobaan dosis verifikasi.

Dalam pelaksanaan pembuktian, metode ini memverifikasi adanya bioburden pada produk sebelum sterilisasi kurang tahan terhadap radiasi dibandingkan dengan resistensi maksimal pada populasi mikroba yang konsisten dengan $SAL\ 10^{-6}$ dari dosis sterilisasi yang dipilih ; verifikasi dilakukan pada $SAL\ 10^{-1}$ dengan 10 item produk yang diradiasi dalam percobaan dosis verifikasi .

Dosis yang sesuai dengan SAL ini (dosis verifikasi maksimal, VD_{max}) adalah karakteristik dari tingkat bioburden dan resistensi maksimalnya. Dalam menetapkan resistensi maksimal untuk tingkat bioburden tertentu dan dosis sterilisasi, meliputi perhitungan yang digunakan untuk komponen resistensi dari SDR (lihat Tabel 3), terakhir menggunakan dasar Metode 1.

Komponen SDR resistensi tinggi yang memiliki pengaruh signifikan terhadap pencapaian $SAL\ 10^{-6}$ telah digunakan untuk menentukan resistensi maksimal, yang menjadi dasar metode substansi ini. Dengan cara ini, tingkat konservatif SDR dan Metode 1 tersebut dapat dipertahankan (lihat Referensi 0 , 0 , dan 0).

Dalam pelaksanaannya, penentuan ini dibuat dari bioburden rerata. Dosis VD_{max} sesuai dengan rerata yang dibaca dari tabel; dosis tersebut pada percobaan dosis verifikasi yang diterapkan. Sepuluh item produk , atau bagian-bagiannya, yang terpapar dosis VD_{max} dan setiap item individual untuk uji sterilitas. Jika tidak terdapat lebih dari satu uji sterilitas positif dari 10 uji, maka dosis sterilisasi dinyatakan benar.

Metode VD_{max} yang terdapat pada standar ini untuk dosis sterilisasi yang dipilih dari 25 kGy dan 15 kGy. Metode untuk 25 kGy berlaku untuk produk yang memiliki bioburden rerata kurang dari atau sama dengan 1 000 (lihat 9.2 atau 9.3 dan Tabel 9) , untuk 15 kGy berlaku hanya untuk produk dengan bioburden kurang dari atau sama dengan 1,5 (lihat butir 9.4 atau 9.5 dan Tabel 10). Dimasukkan dalam Metode VD_{max} untuk 15 kGy yang memberikan pilihan untuk Metode 1 untuk menetapkan dosis produk bioburden rerata rendah. Untuk membedakan kedua aplikasi Metode VD_{max} dan pengaturan yang terkait nilai dosis verifikasi, superscript " 25 " atau " 15 " telah dicantumkan ke istilah VD_{max} yang sesuai , misalnya VD_{max}^{25} dan VD_{max}^{15} .

CATATAN Pemeriksaan nilai VD_{max}^{25} untuk berbagai tingkat bioburden rerata terdapat dalam Tabel 9 menunjukkan perubahan hubungan antara tingkat bioburden dan nilai VD_{max} . Dengan peningkatan bioburden sampai ke level 80 , nilai yang diharapkan semakin bertambah. Namun, pada bioburden dari 80 , VD_{max}^{25} mencapai maksimum, dan untuk tingkat bioburden yang lebih tinggi, nilai yang sesuai VD_{max} menurun . Kenaikan yang sama , diikuti dengan penurunan , terlihat pada nilai VD_{max}^{15} (lihat Tabel 10). Perilaku ini bukanlah hasil dari kesalahan dalam tabel maupun perhitungan nilai VD_{max} . Hal ini merupakan hasil yang tak terelakkan dari pengembangan dalam Metode VD_{max} tingkatan konservatif yang sama seperti pada Metode 1 (lihat Referensi 0) .

9.2 Prosedur untuk Metode VD_{max}^{25} untuk batch produksi jamak

9.2.1 Umum

9.2.1.1 Metode ini hanya dapat digunakan jika *bioburden* rerata *batch* dari produk kurang dari atau sama dengan 1 000 .

CATATAN nilai bioburden rerata pada ketiga batch (lihat butir 9.2.3.2) harus kurang dari atau sama dengan 1 000.

9.2.1.2 Dalam menerapkan Metode VD_{max}^{25} untuk produk dengan bioburden rerata kurang dari atau sama dengan 0,9 , seluruh item produk harus digunakan sesuai dengan Tabel 1 , sedangkan untuk produk dengan bioburden rerata lebih besar dari 0,9 ,SIP dapat digunakan (lihat butir 5.2.5).

9.2.1.3 Dalam menerapkan Metode VD_{max}^{25} , lima tahap di bawah ini harus diikuti .

CATATAN Untuk contoh yang sudah dikerjakan , lihat butir 11.3.

9.2.2 Tahap 1 : Dapatkan sampel produk

Pilih 10 item produk dari setiap ketiga batch produksi mandiri, sesuai dengan butir 5.1 , 5.2 , dan 5.3.

CATATAN produk tambahan mungkin diperlukan untuk memvalidasi kecukupan SIP yang kurang dari 1,0 (lihat butir 5.2.5) .

9.2.3 Tahap 2 : Tentukan bioburden rerata

9.2.3.1 Terapkan faktor koreksi (lihat ISO 11737-1) dalam penentuan bioburden .

9.2.3.2 Tentukan bioburden dari setiap item produk yang dipilih dan hitung :

- a) *bioburden* rerata per item untuk setiap dari ketiga batch item produk (*bioburden rerata batch*) ;
- b) *bioburden* rerata per item untuk semua item produk yang dipilih (*bioburden rerata seluruhnya*).

CATATAN 1 *Bioburden* umumnya ditentukan pada item produk tunggal , kecuali *bioburden* rendah (misalnya kurang dari 10), dalam hal ini dibolehkan untuk menyatukan 10 item produk untuk menentukan *bioburden* rerata *batch* . Standar ini tidak berlaku untuk SIP, yang tidak harus disatukan; sebaliknya, SIP lebih besar sebaiknya dipilih (lihat butir 5.2.5) .

CATATAN 2 Bila tidak ada koloni yang teramati dalam penentuan *bioburden*, biasanya ini dinyatakan sebagai bawah batas deteksi . Penggunaan batas deteksi sebagai nilai *bioburden* dalam menghitung *bioburden* rerata dapat menyebabkan perkiraan yang terlalu tinggi. Perkiraan yang terlalu tinggi bisa mempengaruhi validitas dari percobaan dosis verifikasi

9.2.3.3 Bandingkan ketiga *bioburden* rerata *batch* hingga keseluruhan dan tentukan apakah salah satu dari *bioburden* rerata batch dua kali atau lebih besar dari *bioburden* rerata keseluruhan.

9.2.4 Tahap 3 : Dapatkan VD_{max}^{25}

Dapatkan nilai SIP sama dengan 1,0 VD_{max}^{25} dari Tabel 9 menggunakan salah satu *bioburden* rerata berikut:

- a) jika *bioburden* rerata *batch* adalah dua kali atau lebih besar daripada *bioburden* rerata keseluruhan, gunakan *bioburden* rerata batch tertinggi , atau
- d) jika setisp *bioburden* rerata *batch* kurang dari dua kali *bioburden* rerata keseluruhan , gunakan *bioburden* rerata keseluruhan .

Untuk SIP sebesar 1,0 , jika *bioburden* rerata tidak terdapat dalam Tabel 9, gunakan tabel nilai terdekat yang lebih besar dari *bioburden* rerata.

Untuk SIP kurang dari 1,0 , hitung *bioburden* rerata untuk seluruh item produk (SIP sama dengan 1,0) dengan membagi *bioburden* rerata SIP dengan nilai desimal SIP. Jika perhitungan *bioburden* rerata tidak terdapat dalam Tabel 9, gunakan tabel nilai terdekat yang lebih besar dari *bioburden* rerata untuk mencari nilai SIP sebesar 1,0 VD_{max}^{25} dan yang sesuai dengan faktor reduksi dosis SIP.

CATATAN Penggunaan SIP kurang dari 1,0 tidak dibolehkan untuk produk dengan *bioburden* rerata kurang dari atau sama dengan 0,9 (lihat butir 9.2.1.2).

Gunakan Persamaan (10) untuk menghitung SIP VD_{max}^{25} (lihat Referensi 0).

$$SIP \text{ } VD_{max}^{25} = (\text{SIP sama dengan 1,0 } VD_{max}^{25}) + (\text{faktor reduksi dosis SIP} \times \log \text{ SIP}) \quad (10)$$

Tabel 9 - nilai VD_{max}^{25} dan faktor reduksi dosis SIP untuk tingkat *bioburden* rerata kurang dari atau samadengan 1 000 CFU

<i>Bioburden</i> rerata	SIP sama dengan 1,0 VD ²⁵ _{max}	faktor reduksi dosis SIP		<i>Bioburden</i> rerata	SIP sama dengan 1,0 VD ²⁵ _{max}	faktor reduksi dosis SIP	
	(kGy)	(kGy)			(kGy)	(kGy)	
≤0,1	0,0	n/a ^a		8,0	6,9	3,62	
0,15	0,9	n/a ^a		8,5	7,0	3,61	
0,20	1,4	n/a ^a		9,0	7,0	3,59	
0,25	1,8	n/a ^a		9,5	7,1	3,58	
0,30	2,2	n/a ^a		10	7,1	3,57	
0,35	2,5	n/a ^a		11	7,2	3,55	
0,40	2,7	n/a ^a		12	7,3	3,53	
0,45	2,9	n/a ^a		13	7,4	3,51	
0,50	3,1	n/a ^a		14	7,5	3,50	
0,60	3,4	n/a ^a		15	7,6	3,48	
0,70	3,6	n/a ^a		16	7,6	3,47	
0,80	3,8	n/a ^a		17	7,7	3,46	
0,90	4,0	n/a ^a		18	7,8	3,45	
1,0	4,2	4,17		19	7,8	3,43	
1,5	4,8	4,05		20	7,9	3,42	
2,0	5,2	3,97		22	8,0	3,40	
2,5	5,5	3,91		24	8,1	3,39	
3,0	5,7	3,86		26	8,1	3,37	
3,5	5,9	3,82		28	8,2	3,36	
4,0	6,1	3,79		30	8,3	3,34	
4,5	6,2	3,76		35	8,4	3,31	
5,0	6,3	3,73		40	8,6	3,29	
5,5	6,5	3,71		45	8,7	3,27	
6,0	6,6	3,69		50	8,8	3,25	
6,5	6,7	3,67		55	8,9	3,23	
7,0	6,7	3,65		60	8,9	3,21	
7,5	6,8	3,64		65	9,0	3,20	
CATATAN Bila SIP sama dengan 1,0 VD ²⁵ _{max} yaitu sama dengan 0,0 kGy, item produk tidak diiradiasi							
^a tidak berlaku; dalam rentang bioburden rerata kurang dari atau samadengan 0,9, seluruh produk (SIP sama dengan 1,0) yaitu digunakan dan karena itu faktor reduksi dosis SIP tidak diberikan							

Tabel 9 - (lanjutan)

<i>Bioburden</i> rerata	SIP sama dengan 1,0 VD_{max}^{25}	faktor reduksi dosis SIP		<i>Bioburden</i> rerata	SIP sama dengan 1,0 VD_{max}^{25}	faktor reduksi dosis SIP
	(kGy)	(kGy)			(kGy)	(kGy)
70	9,1	3,19		300	8,6	2,46
75	9,1	3,17		325	8,5	2,43
80	9,2	3,15		350	8,5	2,40
85	9,1	3,11		375	8,5	2,37
90	9,1	3,08		400	8,4	2,34
95	9,1	3,05		425	8,4	2,32
100	9,0	3,01		450	8,4	2,30
110	9,0	2,96		475	8,4	2,28
120	9,0	2,91		500	8,4	2,26
130	8,9	2,86		525	8,3	2,24
140	8,9	2,83		550	8,3	2,22
150	8,9	2,79		575	8,3	2,21
160	8,8	2,76		600	8,3	2,19
170	8,8	2,72		650	8,3	2,16
180	8,8	2,69		700	8,2	2,14
190	8,7	2,67		750	8,2	2,12
200	8,7	2,64		800	8,2	2,09
220	8,7	2,60		850	8,2	2,07
240	8,6	2,56		900	8,1	2,05
260	8,6	2,52		950	8,1	2,04
280	8,6	2,49		1 000	8,1	2,02
CATATAN bila SIP sama dengan 1,0 VD_{max}^{25} yaitu sama dengan 0,0 kGy, item produk tidak diiradiasi						
^a A tidak berlaku; dalam rentang bioburden rerata kurang dari atau samadengan 0,9, seluruh produk (SIP sama dengan 1,0) yaitu digunakan dan karena itu faktor reduksi dosis SIP tidak diberikan						

9.2.5 Tahap 4: Lakukan percobaan dosis verifikasi

9.2.5.1 Pilih 10 item produk dari *batch* produk tunggal. 10 Item produk untuk dilakukan Tahap 4 dapat dipilih dari salah satu *batch* yang penentuan bioburdennya dilakukan di Tahap 2 atau dari produksi *batch* keempat dalam kondisi yang mewakili produksi normal (lihat butir 5.3).

9.2.5.2 Iradiasi item produk ini pada VD_{max}^{25} yang diperoleh dari Tabel 9 atau diturunkan menggunakan Formula (10), pilih yang lebih sesuai.

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi VD_{max}^{25} lebih dari 10%.

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 90% VD_{max}^{25} .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat butir 5.5).

Jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi VD_{max}^{25} lebih dari 10%, percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90 % VD_{max}^{25} , percobaan dosis verifikasi dapat diulang .

Jika rerata dosis ini kurang dari 90 % VD_{max}^{25} dan, pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang dapat diterima teramati (lihat butir 9.2.6.1), percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang.

9.2.5.3 Setiap item produk yang diradiasi secara individual untuk uji sterilitas (lihat butir 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif.

9.2.6 Tahap 5 : Interpretasi hasil

9.2.6.1 Jika uji sterilitas positif yang diperoleh tidak lebih dari satu dari 10 uji yang dilakukan, verifikasi diterima dan dengan demikian benar bahwa 25 kGy sebagai dosis sterilisasi .

9.2.6.2 Jika dua uji sterilitas positif diperoleh, lakukan konfirmasi percobaan dosis verifikasi (lihat butir 9.2.7).

9.2.6.3 Jika tiga atau lebih uji sterilitas positif diperoleh , verifikasi tidak diterima sebagai dosis sterilisasi yang mungkin tidak memadai.

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini berasal dari pelaksanaan yang tidak tepat dalam penentuan *bioburden*; pelaksanaan uji sterilitas; atau pemberian VD_{max}^{25} ; atau sebab terkait *bioburden* tertentu, lakukan tindakan korektif dan ulangi percobaan dosis verifikasi menggunakan 10 item produk berikutnya. Jika, sebagai akibat dari tindakan korektif, estimasi *bioburden* rerata berubah, gunakan VD_{max}^{25} (butir 9.2.4) yang sesuai dengan *bioburden* rerata yang berubah tersebut. Jika perkiraan *bioburden* rerata tidak berubah, gunakan VD_{max}^{25} sama seperti yang digunakan dalam percobaan dosis verifikasi yang ditolak. Interpretasikan hasil percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan 9.2.6.

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini tidak bisa dikaitkan dengan pelaksanaan yang tidak tepat dalam penentuan *bioburden*; pelaksanaan uji sterilitas atau pemberian VD_{max}^{25} ; atau sebab terkait *bioburden* tertentu; dosis sterilisasi yang dipilih 25 kGy tidak dibenarkan dan metode alternatif untuk menetapkan dosis sterilisasi harus digunakan (lihat Butir 6).

9.2.7 Konfirmasi percobaan dosis verifikasi

9.2.7.1 Umum

Jika konfirmasi percobaan dosis verifikasi harus dilakukan (lihat butir 9.2.6.2) , tiga tahap di bawah ini harus diikuti.

9.2.7.2 Tahap 1 : Dapatkan sampel produk

Pilih 10 item produk dari satu *batch* produk. 10 item produk untuk melakukan konfirmasi percobaan dosis verifikasi yang dapat dipilih dari salah satu *batch* yang penentuan *bioburdennya* telah dilakukan di Tahap 2 (lihat butir 9.2.3), dari *batch* keempat yang digunakan dalam Tahap 4 (lihat butir 9.2.5) atau dari *batch* yang diproduksi pada kondisi yang mewakili produksi normal (lihat butir 5.3).

9.2.7.3 Tahap 2 : Lakukan konfirmasi percobaan dosis verifikasi

9.2.7.3.1 iradiasi item produk ini pada VD_{max}^{25} sebagaimana ditentukan dalam butir 9.2.4.

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi VD_{max}^{25} lebih dari 10 % .
Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 90 % VD_{max}^{25} .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat 5.5).

Jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi VD_{max}^{25} lebih dari 10%, konfirmasi percobaan dosis verifikasi harus diulang .

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90 % VD_{max}^{25} , konfirmasi percobaan dosis verifikasi mungkin diulang. Jika dosis rerata ini kurang dari 90 % VD_{max}^{25} dan, pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang dapat diterima teramati (lihat butir 9.2.7.4.1), konfirmasi percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang .

9.2.7.3.2 Setiap item produk yang diradiasi secara individual untuk uji sterilitas (lihat butir 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif.

9.2.7.4 Tahap 3 : Interpretasi hasil

9.2.7.4.1 Jika tidak ada uji sterilitas positif dari 10 uji yang dilakukan, yang memberikan dua uji sterilitas positif total yang diperoleh dari pelaksanaan percobaan dosis verifikasi semula dan konfirmasi dilakukan dalam substansi 25 kGy, konfirmasi verifikasi diterima dengan demikian benar bahwa 25 kGy sebagai dosis sterilisasi.

9.2.7.4.2 Jika ada uji sterilitas positif diperoleh, konfirmasi verifikasi ditolak sebagai dosis sterilisasi karena mungkin tidak memadai .

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini dapat berasal dari pelaksanaan yang tidak tepat dari uji sterilitas atau pemberian VD_{max}^{25} , atau sebab- terkait *bioburden* tertentu, lakukan tindakan korektif dan ulangi konfirmasi percobaan dosis verifikasi menggunakan 10 item produk berikutnya dan VD_{max}^{25} yang sama seperti yang digunakan semula. Interpretasikan hasil konfirmasi percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan butir 9.2.7.4 .

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini tidak bisa dikaitkan dengan pelaksanaan yang tidak tepat dalam uji sterilitas atau pemberian VD_{max}^{25} , atau sebab terkait *bioburden* tertentu, dosis sterilisasi yang dipilih 25 kGy tidak dibenarkan dan metode alternatif untuk menetapkan dosis sterilisasi harus digunakan (lihat Butir 6).

9.3 Prosedur untuk Metode VD_{max}^{25} untuk *batch* produksi tunggal

9.3.1 Pertimbangan logis

Metode ini merupakan adaptasi dari metode VD_{max}^{25} dan dimaksudkan untuk digunakan hanya untuk pembenaran 25 kGy sebagai dosis sterilisasi untuk *batch* produksi tunggal .

9.3.2 Umum

9.3.2.1 Metode ini hanya dapat digunakan jika *bioburden* rerata produk kurang dari atau sama dengan 1 000 .

9.3.2.2 Dalam menerapkan Metode VD_{max}^{25} untuk produk dengan *bioburden* rerata kurang dari atau sama dengan 0,9 , seluruh item produk harus digunakan sesuai dengan Tabel 1, sedangkan untuk produk dengan *bioburden* rerata lebih besar dari 0,9 ,SIP dapat digunakan (lihat butir 5.2.5).

9.3.2.3 Dalam menerapkan Metode VD_{max}^{25} , lima tahap di bawah ini harus diikuti.

9.3.3 Tahap 1 : Dapatkan sampel produk

Pilih 10 item produk dari *batch* tunggal , sesuai dengan butir 5.1 , 5.2 , dan 5.3 .

CATATAN produk tambahan mungkin diperlukan untuk memvalidasi kecukupan SIP kurang dari 1,0 (lihat butir 5.2.5) .

9.3.4 Tahap 2 : Tentukan *bioburden* rerata

9.3.4.1 Terapkan faktor koreksi (lihat ISO 11737-1) dalam penentuan *bioburden* .

9.3.4.2 Tentukan *bioburden* dari setiap item produk yang dipilih dan hitung *bioburden* rerata.

CATATAN 1 *Bioburden* umumnya ditentukan pada item produk tunggal , kecuali *bioburden* rendah (misalnya kurang dari 10) , dalam hal ini dibolehkan untuk menyatukan 10 item produk untuk menentukan *bioburden* rerata batch . Standar ini tidak berlaku untuk SIP , yang tidak harus disatukan; sebaliknya, SIP lebih besar sebaiknya dipilih (lihat butir 5.2.5).

CATATAN 2 Bila tidak ada koloni yang teramati dalam penentuan *bioburden*, biasanya ini dinyatakan sebagai bawah batas deteksi . Penggunaan batas deteksi sebagai nilai *bioburden* dalam menghitung *bioburden* rerata dapat menyebabkan perkiraan yang terlalu tinggi. Perkiraan yang terlalu tinggi bisa mempengaruhi validitas dari percobaan dosis verifikasi.

9.3.5 Tahap 3 : Dapatkan VD_{max}^{25}

Dapatkan nilai SIP sama dengan 1,0 VD_{max}^{25} dari Tabel 9 menggunakan *bioburden* rerata.

Untuk SIP sebesar 1,0 , jika *bioburden* rerata tidak diberikan dalam Tabel 9 , gunakan nilai tabel terdekat yang lebih besar dari *bioburden* rerata .

Untuk SIP kurang dari 1,0 , hitung *bioburden* rerata untuk seluruh item produk (SIP sama dengan 1,0) dengan membagi *bioburden* rerata SIP dengan nilai desimal SIP. Jika perhitungan *bioburden* rerata tidak terdapat dalam Tabel 9 , gunakan tabel nilai terdekat yang lebih besar dari *bioburden* rerata untuk mencari nilai SIP sebesar 1,0 VD_{max}^{25} dan yang sesuai dengan faktor reduksi dosis SIP.

CATATAN Penggunaan SIP kurang dari 1,0 tidak dibolehkan untuk produk dengan *bioburden* rerata kurang dari atau sama dengan 0,9 (lihat butir 9.3.2.2) .

Gunakan Formula (10) untuk menghitung SIP VD_{max}^{25} (lihat butir 9.2.4) .

9.3.6 Tahap 4 : Lakukan percobaan dosis verifikasi

9.3.6.1 Pilih 10 item produk dari *batch* tunggal produk .

9.3.6.2 Iradiasi item produk ini pada VD_{max}^{25} yang diperoleh dari Tabel 9 atau diturunkan menggunakan Formula (10), pilih yang lebih sesuai.

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi VD_{max}^{25} lebih dari 10 % .

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 90 % VD_{max}^{25} .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat butir 5.5) .

Jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi VD_{max}^{25} lebih dari 10 %, percobaan dosis verifikasi harus diulang .

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90 % VD_{max}^{25} , percobaan dosis verifikasi dapat diulang . Jika rerata dosis ini kurang dari 90 % VD_{max}^{25} dan, pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang dapat diterima teramati (lihat butir 9.3.7.1), percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang .

9.3.6.3 Setiap item produk diradiasi secara individual untuk uji sterilitas (lihat butir 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif.

9.3.7 Tahap 5 : Interpretasi hasil

9.3.7.1 Jika uji sterilitas positif yang diperoleh tidak lebih dari satu dari 10 uji yang dilakukan, verifikasi diterima dan dengan demikian benar bahwa 25 kGy sebagai dosis sterilisasi .

9.3.7.2 Jika dua uji sterilitas positif diperoleh , lakukan konfirmasi percobaan dosis verifikasi (lihat butir 9.3.8) .

9.3.7.3 Jika tiga atau lebih uji sterilitas positif diperoleh, verifikasi tidak diterima sebagai dosis sterilisasi yang mungkin tidak memadai .

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini dapat berasal dari pelaksanaan yang tidak tepat dalam penentuan *bioburden*; pelaksanaan uji sterilitas atau; pemberian VD_{max}^{25} , atau sebab- terkait *bioburden* tertentu, lakukan tindakan korektif dan ulangi percobaan dosis verifikasi menggunakan 10 item produk lebih lanjut.

Jika, sebagai akibat dari tindakan korektif , estimasi *bioburden* rerata berubah, gunakan VD_{max}^{25} (butir 9.3.5) yang sesuai dengan *bioburden* rerata yang berubah tersebut. Jika perkiraan *bioburden* rerata tidak berubah, gunakan VD_{max}^{25} yang sama seperti yang digunakan dalam percobaan dosis verifikasi yang ditolak. Interpretasikan hasil percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan butir 9.3.7 .

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini tidak bisa dikaitkan dengan pelaksanaan yang tidak tepat dalam penentuan *bioburden*; pelaksanaan uji sterilitas; atau pemberian VD_{max}^{25} ; atau sebab- terkait *bioburden* tertentu, dosis sterilisasi yang dipilih 25 kGy tidak dibenarkan dan metode alternatif untuk menetapkan dosis sterilisasi harus digunakan (lihat Butir 6).

9.3.8 konfirmasi percobaan dosis verifikasi

9.3.8.1 Umum

Jika konfirmasi percobaan dosis verifikasi harus dilakukan (lihat butir 9.3.7.2), tiga tahap di bawah ini harus diikuti .

9.3.8.2 Tahap 1 : Dapatkan sampel produk

Pilih 10 item produk dari *batch* tunggal produk . Kemampuan produk untuk menjadi sarana pertumbuhan mikroba sebaiknya diperhitungkan dalam menyimpan batch tunggal .

9.3.8.3 Tahap 2 : Lakukan konfirmasi percobaan dosis verifikasi

9.3.8.3.1 Iradiasi item produk ini pada VD_{max}^{25} sebagaimana ditentukan dalam butir 9.3.5 . Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi VD_{max}^{25} lebih dari 10 % .

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk sebaiknya tidak kurang dari 90% VD_{max}^{25} .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat butir 5.5) .

Jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi VD_{max}^{25} lebih dari 10 % , konfirmasi percobaan dosis verifikasi harus diulang .

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90 % VD_{max}^{25} , konfirmasi percobaan dosis verifikasi mungkin diulang. Jika rerata dosis ini kurang dari 90 % VD_{max}^{25} dan, pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang dapat diterima teramati (lihat butir 9.3.8.4.1), konfirmasi percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang.

9.3.8.3.2 Setiap item produk yang diradiasi secara individual untuk uji sterilitas (lihat butir 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif.

9.3.8.4 Tahap 3 : Interpretasi hasil

9.3.8.4.1 Jika tidak ada uji sterilitas positif dari 10 uji yang dilakukan, yang memberikan dua uji sterilitas positif total yang diperoleh dari pelaksanaan percobaan dosis verifikasi semula dan konfirmasi dilakukan dalam substansi 25 kGy, konfirmasi verifikasi diterima dengan demikian benar bahwa 25 kGy sebagai dosis sterilisasi.

9.3.8.4.2 Jika ada uji sterilitas positif diperoleh, konfirmasi verifikasi tidak diterima sebagai dosis sterilisasi karena mungkin tidak memadai.

Jika teradanya uji sterilitas positif ini dapat berasal dari pelaksanaan yang tidak tepat dalam uji sterilitas atau pemberian VD_{max}^{25} ; atau sebab- terkait *bioburden* tertentu, lakukan tindakan korektif dan ulangi konfirmasi percobaan dosis verifikasi menggunakan 10 item produk berikutnya dan VD_{max}^{25} yang sama seperti yang digunakan semula. Interpretasikan hasil konfirmasi percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan butir 9.3.8.4 .

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini tidak bisa dikaitkan dengan pelaksanaan yang tidak tepat dalam uji sterilitas; atau pemberian VD_{max}^{25} ; atau sebab- terkait *bioburden* tertentu, dosis sterilisasi yang dipilih dari 25 kGy tidak dibenarkan dan metode alternatif untuk penetapan dosis sterilisasi harus digunakan (lihat Butir 6) .

9.4 Prosedur untuk Metode VD_{max}^{15} untuk *batch* produksi jamak

9.4.1 Umum

9.4.1.1 Metode ini hanya dapat digunakan jika *bioburden rerata batch* produk kurang dari atau sama dengan 1,5 .

CATATAN nilai ketiga *bioburden* rerata batch (lihat butir 9.4.3.2) harus kurang dari atau sama dengan 1,5.

9.4.1.2 Dalam menerapkan Metode VD_{max}^{15} , seluruh item produk (SIP sama dengan 1,0) harus digunakan sesuai dengan Tabel 1 .

9.4.1.3 Dalam menerapkan Metode VD_{max}^{15} , lima tahap di bawah ini harus diikuti.

CATATAN Untuk contoh yang sudah dikerjakan , lihat 11.3.

9.4.2 Tahap 1 : Dapatkan sampel produk

Pilih 10 item produk dari setiap tiga batch produksi mandiri , sesuai dengan butir 5.1 dan 5.3

9.4.3 Tahap 2 : Tentukan *bioburden* rerata

9.4.3.1 Terapkan faktor koreksi (lihat ISO 11737-1) dalam penentuan *bioburden* .

9.4.3.2 Tentukan *bioburden* dari setiap item produk yang dipilih dan hitung :

- a) *bioburden* rerata per item untuk setiap dari ketiga batch (*bioburden* rerata batch) ;
- b) *bioburden* rerata per item dari semua item produk yang dipilih (*bioburden* rerata seluruhnya) .

CATATAN 1 *Bioburden* umumnya ditentukan pada item produk tunggal , kecuali *bioburden* rendah (misalnya VD_{max}^{15} kurang dari 1,5) , dibolehkan untuk menyatukan 10 item produk untuk penentuan *bioburden* rerata batch.

CATATAN 2 Bila tidak ada koloni yang teramati dalam penentuan *bioburden*, biasanya ini dinyatakan sebagai bawah batas deteksi . Penggunaan batas deteksi sebagai nilai *bioburden* dalam menghitung *bioburden* rerata dapat menyebabkan perkiraan yang terlalu tinggi. Perkiraan yang terlalu tinggi bisa mempengaruhi validitas dari percobaan dosis verifikasi

9.4.3.3 Bandingkan ketiga *bioburden* rerata batch hingga keseluruhan dan tentukan apakah salah satu dari *bioburden* rerata batch dua kali atau lebih besar dari *bioburden* rerata keseluruhan.

9.4.4 Tahap 3 : Dapatkan VD_{max}^{15}

Dapatkan nilai SIP sama dengan 1,0 VD_{max}^{15} dari Tabel 10 menggunakan salah satu *bioburden* rerata berikut:

- a) Jika salah satu atau lebih dari *bioburden* rerata batch dalah dua kali atau lebih besar dari *bioburden* rerata keseluruhan, gunakan *bioburden* rerata batch tertinggi , atau
- b) jika setisp *bioburden* rerata batch kurang dari dua kali *bioburden* rerata keseluruhan , gunakan *bioburden* rerata keseluruhan.

Jika *bioburden* rerata tidak terdapat dalam Tabel 10 , gunakan nilai tabel yang terdekat yang lebih besar dari *bioburden* rerata.

Tabel 10 - Nilai VD_{max}^{15} untuk tingkat bioburden rerata kurang dari atau sama dengan 1,5

<i>Bioburden rerata</i>	SIP sama dengan 1,0 VD_{max}^{15} (kGy)		<i>Bioburden rerata</i>	SIP sama dengan 1,0 VD_{max}^{15} (kGy)
≤0,1	0,0		0,50	1,8
0,15	0,5		0,60	2,0
0,20	0,9		0,70	2,2
0,25	1,1		0,80	2,3
0,30	1,3		0,90	2,2
0,35	1,5		1,0	2,1
0,40	1,6		1,5	1,7
0,45	1,7			
CATATAN Bila SIP yang sama dengan 1,0 VD_{max}^{15} yaitu sama dengan 0,0kGy, item produk tidak diradiasi				

9.4.5 Tahap 4 : Lakukan percobaan dosis verifikasi

9.4.5.1 Pilih 10 item produk dari *batch* produk tunggal. 10 Item produk untuk dilakukan Tahap 4 dapat dipilih dari salah satu *batch* yang penentuan bioburdennya dilakukan di Tahap 2 atau dari produksi *batch* keempat dalam kondisi yang mewakili produksi normal (lihat butir 5.3).

9.4.5.2 Iradiasi item produk ini pada VD_{max}^{15} diperoleh dari Tabel 10 .

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi VD_{max}^{15} lebih dari 10 % atau 0,1 kGy, pilih yang lebih besar .

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 90 % VD_{max}^{15} .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat 5.5).

Jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi VD_{max}^{15} lebih dari 10 % atau 0,1 kGy, pilih yang lebih besar , percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90 % dari VD_{max}^{15} , percobaan dosis verifikasi dapat diulang . Jika rerata dosis ini kurang dari 90 % VD_{max}^{15} dan, pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang dapat diterima teramati (lihat butir 9.4.6.1), percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang .

9.4.5.3 Setiap item produk diradiasi secara individual untuk uji sterilitas (lihat 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif.

9.4.6 Tahap 5 : Interpretasi hasil

9.4.6.1 Jika uji sterilitas positif yang diperoleh tidak lebih dari satu dari 10 uji yang dilakukan, verifikasi diterima dan dengan demikian benar bahwa 15 kGy sebagai dosis sterilisasi

9.4.6.2 Jika dua uji sterilitas positif diperoleh , lakukan konfirmasi percobaan dosis verifikasi (lihat butir 9.4.7) .

9.4.6.3 Jika tiga atau lebih uji sterilitas positif diperoleh, verifikasi tidak diterima sebagai dosis sterilisasi yang mungkin tidak memadai.

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini berasal dari pelaksanaan yang tidak tepat dalam penentuan bioburden; pelaksanaan uji sterilitas; atau pemberian VD^{15}_{max} , atau sebab-terkait bioburden tertentu, lakukan tindakan korektif dan ulangi percobaan dosis verifikasi menggunakan 10 item produk berikutnya. Jika, sebagai akibat dari tindakan korektif, estimasi bioburden rerata berubah, gunakan VD^{15}_{max} (butir 9.4.4) yang sesuai dengan bioburden rerata yang berubah tersebut . Jika perkiraan bioburden rerata tidak berubah, gunakan VD^{15}_{max} sama seperti yang digunakan dalam percobaan dosis verifikasi yang ditolak. Interpretasikan hasil percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan 9.4.6 .

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini tidak bisa dikaitkan dengan pelaksanaan yang tidak tepat dalam penentuan bioburden; pelaksanaan uji sterilitas atau pemberian VD^{15}_{max} ; atau sebab-terkait bioburden tertentu; dosis sterilisasi yang dipilih 15 kGy tidak dibenarkan dan metode alternatif untuk membangun dosis sterilisasi harus digunakan (lihat Butir 6).

9.4.7 Konfirmasi percobaan dosis verifikasi

9.4.7.1 Umum

Jika konfirmasi percobaan dosis verifikasi harus dilakukan (lihat butir 9.4.6.2) , tiga tahap di bawah ini harus diikuti .

9.4.7.2 Tahap 1 : Dapatkan sampel produk

Pilih 10 item produk dari satu *batch* produk. 10 item produk untuk melakukan konfirmasi percobaan dosis verifikasi yang dapat dipilih dari salah satu *batch* yang penentuan bioburdennya telah dilakukan di Tahap 2 (lihat butir 9.4.3), dari *batch* keempat yang digunakan dalam Tahap 4 (lihat butir 9.4.5) atau dari *batch* yang diproduksi pada kondisi yang mewakili produksi normal (lihat butir 5.3).

9.4.7.3 Tahap 2 : Lakukan konfirmasi percobaan dosis verifikasi

9.4.7.3.1 iradiasi item produk ini pada VD^{15}_{max} sebagaimana ditentukan dalam butir 9.4.4 .

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi VD^{15}_{max} lebih dari 10 % atau 0,1 kGy, pilih yang lebih besar .

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 90 % VD^{15}_{max} .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat 5.5).

Jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi VD^{15}_{max} lebih dari 10% atau 0,1 kGy , pilih yang lebih besar, konfirmasi percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90 % VD^{15}_{max} , konfirmasi percobaan dosis verifikasi mungkin diulang. Jika dosis rerata ini kurang dari 90 % VD^{15}_{max} dan, pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang dapat diterima teramati (lihat butir 9.4.7.4.1), konfirmasi percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang.

9.4.7.3.2 Setiap item produk yang diradiasi secara individual untuk uji sterilitas (lihat butir 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif.

9.4.7.4 Tahap 3 : Interpretasi hasil

9.4.7.4.1 Jika tidak ada uji sterilitas positif dari 10 uji yang dilakukan, yang memberikan dua uji sterilitas positif total yang diperoleh dari pelaksanaan percobaan dosis verifikasi semula dan konfirmasi dilakukan dalam substansi 15 kGy, konfirmasi verifikasi diterima dan dengan demikian benar bahwa 15 kGy sebagai dosis sterilisasi .

9.4.7.4.2 Jika ada uji sterilitas positif diperoleh, konfirmasi verifikasi tidak diterima sebagai dosis sterilisasi karena mungkin tidak memadai .

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini dapat berasal dari pelaksanaan yang tidak tepat dari uji sterilitas atau pemberian VD^{15}_{max} atau sebab- terkait bioburden tertentu, lakukan tindakan korektif dan ulangi konfirmasi percobaan dosis verifikasi menggunakan 10 item produk berikutnya dan VD^{15}_{max} yang sama seperti yang digunakan semula. Interpretasikan hasil konfirmasi percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan 9.4.7.4 .

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini tidak bisa dikaitkan dengan pelaksanaan yang tidak tepat dalam uji sterilitas atau pemberian VD^{15}_{max} , atau sebab terkait bioburden tertentu, dosis sterilisasi yang dipilih 15 kGy tidak dibenarkan dan metode alternatif untuk menetapkan dosis sterilisasi harus digunakan (lihat Pasal 6) .

9.5 Prosedur untuk Metode VD^{15}_{max} untuk *batch* produksi tunggal

9.5.1 Pertimbangan logis

Metode ini merupakan adaptasi dari metode VD^{15}_{max} dan dimaksudkan untuk digunakan hanya untuk pembenaran 15 kGy sebagai dosis sterilisasi untuk *batch* produksi tunggal .

9.5.2 Umum

9.5.2.1 Metode ini hanya dapat digunakan jika bioburden rerata produk kurang dari atau sama dengan 1,5 .

9.5.2.2 Dalam menerapkan Metode VD^{15}_{max} , seluruh item produk (SIP sama dengan 1,0) harus digunakan sesuai dengan Tabel 1 .

9.5.2.3 Dalam menerapkan Metode VD^{15}_{max} ini , lima tahap di bawah ini harus diikuti .

9.5.3 Tahap 1 : Dapatkan sampel produk

Pilih 10 item produk dari *batch* tunggal, sesuai dengan butir 5.1 dan 5.3 .

9.5.4 Tahap 2 : Tentukan *bioburden* rerata

9.5.4.1 Terapkan faktor koreksi (lihat ISO 11737-1) dalam penentuan bioburden .

9.5.4.2 Tentukan bioburden dari setiap item produk yang dipilih dan hitung bioburden rerata.

CATATAN 1 Bioburden umumnya ditentukan pada item produk tunggal, tetapi ketika bioburden rendah (misalnya untuk VD^{15}_{max} kurang dari 1,5) , dibolehkan untuk mensatukan 10 item produk untuk penentuan bioburden rerata.

CATATAN 2 Bila tidak ada koloni yang teramati dalam penentuan bioburden, biasanya ini dinyatakan sebagai bawah batas deteksi. Penggunaan batas deteksi sebagai nilai bioburden dalam

menghitung bioburden rerata dapat menyebabkan perkiraan yang terlalu tinggi. Perkiraan yang terlalu tinggi bisa mempengaruhi validitas dari percobaan dosis verifikasi.

9.5.5 Tahap 3 : Dapatkan VD^{15}_{max}

Dapatkan SIP sama dengan $1,0 VD^{15}_{max}$ dari Tabel 10 menggunakan bioburden rerata. Jika bioburden rerata tidak terdapat dalam Tabel 10, gunakan nilai tabel terdekat yang lebih besar dari bioburden rerata.

9.5.6 Tahap 4 : Lakukan percobaan dosis verifikasi

9.5.6.1 Pilih 10 item produk dari *batch* produk tunggal.

9.5.6.2 Iradiasi item produk ini pada VD^{15}_{max} yang diperoleh dari Tabel 10.

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi VD^{15}_{max} lebih dari 10 % atau 0,1 kGy , pilih yang lebih besar .

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 90 % VD^{15}_{max} .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat 5.5).

Jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi VD^{15}_{max} dengan lebih dari 10 % atau 0,1 kGy , pilih yang lebih besar , percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90% VD^{15}_{max} , percobaan dosis verifikasi dapat diulang .

Jika rerata dosis ini kurang dari 90 % VD^{15}_{max} dan, pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang dapat diterima teramati (lihat butir 9.5.7.1), percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang.

9.5.6.3 Subjek setiap item produk diradiasi secara individual untuk uji sterilitas (lihat 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif.

9.5.7 Tahap 5 : Interpretasi hasil

9.5.7.1 Jika uji sterilitas positif yang diperoleh tidak lebih dari satu dari 10 uji yang dilakukan, verifikasi diterima dan dengan demikian benar bahwa 15 kGy sebagai dosis sterilisasi .

9.5.7.2 Jika dua uji sterilitas positif diperoleh , lakukan konfirmasi percobaan dosis verifikasi (lihat butir 9.5.8).

9.5.7.3 Jika tiga atau lebih uji sterilitas positif diperoleh, verifikasi tidak diterima sebagai dosis sterilisasi yang mungkin tidak memadai.

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini dapat berasal dari pelaksanaan yang tidak tepat dalam penentuan bioburden; pelaksanaan uji sterilitas atau; pemberian VD^{15}_{max} , atau sebab- terkait bioburden tertentu, lakukan tindakan korektif dan ulangi percobaan dosis verifikasi menggunakan 10 item produk berikutnya.

Jika, sebagai akibat dari tindakan korektif , estimasi bioburden rerata berubah, gunakan VD^{15}_{max} (butir 9.5.5) yang sesuai dengan bioburden rerata yang berubah tersebut. Jika perkiraan bioburden rerata tidak berubah, gunakan VD^{15}_{max} yang sama seperti yang

digunakan dalam percobaan dosis verifikasi yang ditolak. Interpretasikan hasil percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan butir 9.5.7.

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini tidak bisa dikaitkan dengan pelaksanaan yang tidak tepat dalam penentuan bioburden; pelaksanaan uji sterilitas; atau pemberian VD^{15}_{max} ; atau sebab- terkait bioburden tertentu, dosis sterilisasi yang dipilih 15 kGy tidak dibenarkan dan metode alternatif untuk menetapkan dosis sterilisasi harus digunakan (lihat Butir 6)

9.5.8 Konfirmasi percobaan dosis verifikasi

9.5.8.1 Umum

Jika konfirmasi percobaan dosis verifikasi harus dilakukan (lihat butir 9.5.7.2), tiga tahap di bawah ini harus diikuti.

9.5.8.2 Tahap 1 : Dapatkan sampel produk

Pilih 10 item produk dari *batch* tunggal produk . Kemampuan produk untuk menjadi sarana pertumbuhan mikroba sebaiknya diperhitungkan dalam menyimpan batch tunggal .

9.5.8.3 Tahap 2 : Lakukan konfirmasi percobaan dosis verifikasi

9.5.8.3.1 iradiasi item produk ini pada VD^{15}_{max} sebagaimana ditentukan dalam butir 9.5.5.

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi VD^{15}_{max} lebih dari 10 % atau 0,1 kGy , pilih yang lebih besar.

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk sebaiknya tidak kurang dari 90 % VD^{15}_{max} .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat 5.5) .

Jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi VD^{15}_{max} lebih dari 10 % atau 0,1 kGy , pilih yang lebih besar, konfirmasi percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90% VD^{15}_{max} , konfirmasi percobaan dosis verifikasi dapat diulang. Jika rerata dosis ini kurang dari 90% VD^{15}_{max} dan, pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang dapat diterima teramati (lihat butir 9.5.8.4.1), konfirmasi percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang.

9.5.8.3.2 Setiap item produk yang diradiasi secara individual untuk uji sterilitas (lihat butir 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif.

9.5.8.4 Tahap 3 : Interpretasi hasil

9.5.8.4.1 Jika tidak ada uji sterilitas positif dari 10 uji yang dilakukan, yang memberikan dua uji sterilitas positif total yang diperoleh dari pelaksanaan percobaan dosis verifikasi semula dan konfirmasi dilakukan dalam substansi 15 kGy, konfirmasi verifikasi diterima dengan demikian benar bahwa 15 kGy sebagai dosis sterilisasi.

9.5.8.4.2 Jika ada uji sterilitas positif diperoleh, konfirmasi verifikasi tidak diterima sebagai dosis sterilisasi karena mungkin tidak memadai.

Jika adanya uji sterilitas positif ini dapat berasal dari pelaksanaan yang tidak tepat dalam uji sterilitas atau pemberian VD^{15}_{max} , atau sebab- terkait bioburden tertentu, lakukan tindakan

korektif dan ulangi konfirmasi percobaan dosis verifikasi menggunakan 10 item produk berikutnya dan VD_{max}^{15} yang sama seperti yang digunakan semula. Interpretasikan hasil konfirmasi percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan butir 9.5.8.4.

Jika adanya uji sterilitas positif ini tidak bisa dikaitkan dengan pelaksanaan yang tidak tepat dalam uji sterilitas; atau pemberian VD_{max}^{15} , atau sebab- terkait bioburden tertentu, dosis sterilisasi yang dipilih dari 15 kGy tidak dibenarkan dan metode alternatif untuk penetapan dosis sterilisasi harus digunakan (lihat Butir 6).

10 Audit dosis sterilisasi

10.1 Tujuan dan frekuensi

Setelah dosis sterilisasi ditetapkan, audit dosis sterilisasi secara periodik harus dilakukan untuk konfirmasi kesesuaian dari dosis sterilisasi. Semua tindakan yang dihasilkan dari audit dosis sterilisasi harus berlaku untuk produk dari semua kelompok produk (lihat butir 4).

Frekuensi audit dosis sterilisasi yang dilakukan harus sesuai dengan ISO 11137-1:2006 butir 12.1. Audit dosis sterilisasi tidak diperlukan selama produk dalam periode tidak diproduksi. Tinjauan kendali lingkungan dan pabrikasi, bersama-sama dengan penentuan bioburden, sebaiknya dilakukan bersamaan dengan audit dosis sterilisasi. Jika tinjauan mengindikasikan kurangnya kendali, tindakan yang tepat sebaiknya diambil.

10.2 Prosedur untuk mengaudit penetapan dosis sterilisasi dengan menggunakan Metode 1, Metode 2A, atau Metode 2B

10.2.1 Umum

10.2.1.1 Untuk melakukan audit dosis sterilisasi pada penetapan dosis sterilisasi yang menggunakan Metode 1 atau Metode 2A, gunakan SIP yang ekuivalen dengan metode semula yang digunakan dalam penetapan dosis sterilisasi.

CATATAN Metode 2B mensyaratkan pencantuman seluruh produk yang akan digunakan [lihat butir 8.3.1.1 a)].

10.2.1.2 Dalam menerapkan audit dosis sterilisasi, empat tahap di bawah ini harus diikuti.

CATATAN Untuk contoh yang sudah dikerjakan, lihat butir 11.4 dan 11.5.

10.2.2 Tahap 1: Dapatkan sampel produk

Pilih 110 item produk dari *batch* produk tunggal, sesuai dengan butir 5.1, 5.2 (jika dapat diterapkan) dan 5.3.

10.2.3 Tahap 2: Tentukan *bioburden* rerata

Tentukan bioburden dari setiap 10 item produk dan hitung bioburden rerata. Jika faktor koreksi (lihat ISO 11137-1) digunakan dalam menetapkan dosis sterilisasi semula, terapkan faktor koreksi yang didapat dari validasi terbaru dari metode penentuan *bioburden*.

CATATAN 1 Secara umum *bioburden* ditentukan pada item produk tunggal, kecuali bioburden tersebut rendah (misalnya kurang dari 10), dalam hal ini dimungkinkan untuk mengumpulkan 10 *item* produk untuk penentuan *bioburden* rerata *batch*. Standar ini tidak berlaku untuk berbagai SIP, yang sebaiknya tidak dikumpulkan; untuk itu, SIP yang lebih besar harus dipilih (lihat butir 5.2.5).

CATATAN 2 Bila tidak ada koloni yang teramati dalam penentuan *bioburden*, biasanya hal ini dinyatakan sebagai bawah batas deteksi. Penggunaan batas deteksi sebagai nilai *bioburden* dalam menghitung *bioburden* rerata dapat menyebabkan perkiraan yang terlalu tinggi. Perkiraan yang terlalu tinggi bisa mempengaruhi keabsahan dari percobaan dosis verifikasi.

CATATAN 3 Data *bioburden* tidak dimaksudkan untuk digunakan dalam memperoleh dosis verifikasi untuk audit dosis sterilisasi. Data ini digunakan untuk proses pemantauan dan kendali (misalnya trend analisis, investigasi kegagalan audit dosis sterilisasi, atau pengurangan frekuensi audit dosis sterilisasi).

10.2.4 Tahap 3: Lakukan percobaan dosis verifikasi

10.2.4.1 Iradiasi 100 item produk pada dosis verifikasi atau D^{**} yang diperoleh dalam ujicoba pengaturan dosis terbaru atau, jika berlaku, pada dosis penyesuaian (lihat butir 10.2.6.4) yang diperoleh dari audit dosis sterilisasi terbaru yang dihasilkan dari penambahan dosis sterilisasi. Saat dilakukan penerapan, gunakan dosis penyesuaian sampai dosis sterilisasi ditetapkan kembali.

Pada audit dosis sterilisasi yang diatur oleh Metode 1, dosis tertinggi item produk tidak boleh melebihi dosis verifikasi lebih dari 10%. Pada audit dosis sterilisasi yang diatur oleh Metode 2A atau 2B, dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi D^{**} sampai lebih dari 10% atau 1,0 kGy, pilih yang lebih besar.

Pada audit dosis sterilisasi yang diatur oleh Metode 1, rerata aritmatik dosis tertinggi dan terendah item produk tidak boleh kurang dari 90% dari dosis verifikasi. Pada audit dosis sterilisasi yang diatur oleh Metode 2A atau 2B, rerata dosis ini tidak boleh kurang dari 90% D^{**} atau kurang dari D^{**} dikurangi 1,0 kGy, pilih dosis yang lebih rendah.

Tentukan dosis yang diberikan (lihat butir 5.5).

Pada audit dosis sterilisasi yang diatur oleh Metode 1, jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi dosis verifikasi sampai lebih dari 10% atau, pada audit dosis sterilisasi yang diatur oleh Metode 2A atau 2B, apabila dosis tertinggi untuk item produk melebihi D^{**} sampai lebih dari 10% atau 1,0 kGy, pilih yang lebih besar, maka percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Pada audit dosis sterilisasi yang diatur oleh Metode 1, jika, rerata aritmatik dosis tertinggi dan terendah untuk item produk adalah kurang dari 90% dosis verifikasi atau pada audit dosis sterilisasi yang diatur oleh Metode 2A atau 2B jika rerata dosis ini kurang dari 90% D^{**} atau kurang dari D^{**} dikurangi 1,0 kGy, pilih dosis yang lebih rendah, maka percobaan dosis verifikasi dapat diulang.

Jika kondisi yang terkait dengan pengulangan percobaan dosis verifikasi diberlakukan dan hasil yang teramati pada pelaksanaan uji sterilitas dapat diterima (lihat butir 10.2.5.1), maka percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang.

10.2.4.2 Gunakan kondisi dan media inkubasi pada percobaan pengaturan dosis semula untuk uji sterilitas setiap item produk yang diiradiasi secara individual (lihat butir 5.4.1) dan rekam jumlah uji sterilitas positif.

10.2.5 Tahap 4: Interpretasi hasil

10.2.5.1 Jika diperoleh tidak lebih dari dua uji sterilitas positif dari 100 uji yang dilakukan, audit dosis sterilisasi diterima.

10.2.5.2 Jika diperoleh tiga atau lebih uji sterilitas positif, audit dosis sterilisasi ditolak dengan anggapan dosis sterilisasi mungkin tidak memadai.

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini dapat dianggap berasal dari kesalahan pelaksanaan uji sterilitas atau pemberian dosis verifikasi D^{**} , atau sebab terkait bioburden tertentu, maka lakukan tindakan korektif dan segera ulangi percobaan dosis verifikasi menggunakan 100 item produk berikutnya dan dosis verifikasi yang sama atau D^{**} seperti yang digunakan dalam audit dosis sterilisasi yang tidak diterima. Interpretasikan hasil percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan butir 10.2.5.

Jika terjadinya uji sterilitas positif ini tidak dapat dianggap berasal dari kesalahan pelaksanaan uji sterilitas atau pemberian dosis verifikasi atau D^{**} , atau sebab terkait bioburden tertentu, hal berikut ini harus dilakukan:

- a) Jika tiga atau empat uji sterilitas positif diperoleh, tambahkan dosis sterilisasi langsung (lihat butir 10.2.6). Ulangi percobaan dosis verifikasi sesegera mungkin menggunakan 100 item produk berikutnya dan dosis verifikasi yang sama atau D^{**} seperti yang digunakan dalam audit dosis sterilisasi yang tidak diterima. Interpretasikan hasil percobaan dosis verifikasi ulang sesuai dengan butir 10.2.5.3.
- b) Jika diperoleh lima sampai 15 uji sterilitas positif, segera tambahkan (lihat butir 10.2.6) dan tetapkan kembali dosis sterilisasi (lihat butir 10.4) dengan menggunakan metode pengaturan dosis semula atau metode penentuan dosis lain. Lanjutkan penambahan dosis sterilisasi hingga dosis sterilisasi ditetapkan kembali.
- c) Jika diperoleh lebih dari 15 uji sterilitas positif, hentikan sterilisasi pada dosis sterilisasi yang ditetapkan sebelumnya (lihat butir 10.4). Jangan menambah dosis sterilisasi dan jangan melanjutkan sterilisasi sampai dosis sterilisasi ditetapkan kembali dengan menggunakan metode lain (lihat butir 6).

10.2.5.3 interpretasikan hasil percobaan dosis verifikasi ulangan, yang dilakukan sesuai dengan butir 10.2.5.2 a), sebagai berikut:

- a) Jika diperoleh tidak lebih dari dua uji sterilitas positif dari 100 uji yang dilakukan, tinjauan ulang kendali pabrikasi dan lingkungan menunjukkan tidak ada nilai di luar spesifikasi yang ditetapkan, dan hasil penentuan bioburden menunjukkan tidak ada nilai di luar batas bioburden yang ditetapkan, maka teruskan pengujian dosis sterilisasi yang telah ditetapkan sebelumnya. Jika nilai melebihi spesifikasi, periksa dan koreksi penyebabnya, selanjutnya gunakan dosis sterilisasi yang ditetapkan sebelumnya.
- b) Jika diperoleh tiga atau empat uji sterilitas positif, segera tetapkan kembali dosis sterilisasi (lihat butir 10.4) menggunakan metode pengaturan dosis semula atau metode penetapan dosis lain. Lanjutkan dengan menggunakan penambahan dosis sterilisasi hingga dosis sterilisasi ditetapkan kembali (lihat butir 6).
- c) Jika diperoleh lima sampai 15 uji sterilitas positif, segera tetapkan kembali dosis sterilisasi (lihat butir 10.4) menggunakan metode lain (lihat butir 6). Penambahan dosis sterilisasi menggunakan temuan dari percobaan dosis verifikasi ulangan dan dilanjutkan menggunakan dosis sterilisasi yang ditambah sampai dosis sterilisasi ditetapkan kembali.
- d) Jika diperoleh lebih dari 15 uji sterilitas positif, segera hentikan sterilisasi dan tetapkan kembali dosis sterilisasi (lihat butir 10.4) menggunakan metode lain (lihat butir 6). Jangan melanjutkan sterilisasi sampai dosis sterilisasi ditetapkan kembali.

10.2.6 Penambahan penetapan dosis sterilisasi menggunakan Metode 1, Metode 2A, atau Metode 2B

10.2.6.1 Umum

Metode untuk penambahan dosis sterilisasi, ditetapkan menggunakan Metode 1, Metode 2A, atau Metode 2B, berdasarkan pada metode yang dikemukakan oleh Herring, 1999⁰. Ia menggunakan informasi dari audit kegagalan pemeriksaan dosis sterilisasi dengan prinsip dasar Metode 2, bersama-sama dengan perkiraan konservatif terhadap timbulnya resistensi pada komponen populasi mikrobial didalam produk akibat radiasi berlebih.

10.2.6.2 Tahap 1: Analisis data hasil audit dosis sterilisasi yang gagal

- Mengidentifikasi dosis tertinggi yang diukur dalam melakukan audit dosis sterilisasi. Tentukan nilai ini sebagai "dosis audit maksimal."
- Catat jumlah uji sterilitas positif yang ditemukan dalam audit dosis sterilisasi (lihat butir 10.2.5.2 dan 10.2.5.3). Tentukan nilai ini sebagai "jumlah audit positif".

10.2.6.3 Tahap 2: Tentukan faktor ekstrapolasi (E)

- Tentukan nilai E menggunakan Persamaan (11) atau Persamaan (12), tergantung pada jumlah audit positif.

Jika jumlah audit positif adalah 3 sampai 9 inklusif, gunakan Persamaan (11).

$$E = \text{"dosis audit maksimum"} + 2 \text{ kGy} \quad (11)$$

Jika jumlah audit positif 10 sampai 15 inklusif, gunakan Persamaan (12).

$$E = \text{"dosis audit maksimum"} + 4 \text{ kGy} \quad (12)$$

- Hitung faktor ekstrapolasi menggunakan Persamaan (13) atau Persamaan (14), bergantung pada nilai ($E - 1$).

Jika ($E - 1$) adalah lebih kecil atau sama dengan 9, gunakan Persamaan (13).

$$\text{faktor ekstrapolasi} = 2 + 0,2 (E - 1) \quad (13)$$

Jika ($E - 1$) lebih besar dari 9, gunakan Persamaan (14).

$$\text{faktor ekstrapolasi} = 0,4 (E - 1) \quad (14)$$

Jika perhitungan menggunakan Persamaan (13) atau Persamaan (14) memberikan nilai lebih besar dari 4,2 kGy, atur faktor ekstrapolasi menjadi 4,2 kGy.

10.2.6.4 Tahap 3: Hitung dosis penyesuaian (dosis untuk mencapai nilai SAL 10^{-2})

Hitunglah dosis penyesuaian menggunakan Persamaan (15).

$$\text{Dosis penyesuaian} = \text{"dosis audit maksimum"} + [\log (\text{"jumlah audit positif"})] \times (\text{faktor ekstrapolasi}) \quad (15)$$

Tahap 4: Hitung penambahan dosis sterilisasi

Untuk Metode 1 dan Metode 2A, hitung penambahan dosis sterilisasi menggunakan Persamaan (16).

penambahan Dosis sterilisasi = dosis penyesuaian + $[-\log(\text{SAL}) - \log(\text{SIP}) - 2] \times (\text{faktor ekstrapolasi})$ (16)

Untuk Metode 2B, hitung penambahan dosis sterilisasi menggunakan Persamaan (17).

Penambahan dosis sterilisasi = dosis penyesuaian + $[-\log(\text{SAL}) - 2] \times (\text{faktor ekstrapolasi})$ (17)

10.3 Prosedur untuk mengaudit dosis sterilisasi dibenarkan dengan metode $\text{VD}_{\text{max}}^{25}$ atau Metode $\text{VD}_{\text{max}}^{15}$

10.3.1 Umum

10.3.1.1 Untuk melakukan audit dosis sterilisasi pada dosis sterilisasi yang ditetapkan menggunakan Metode $\text{VD}_{\text{max}}^{25}$ atau Metode $\text{VD}_{\text{max}}^{15}$, gunakan SIP yang ekuivalen terhadap SIP yang digunakan semula dalam pembenaran dosis sterilisasi.

CATATAN Metode $\text{VD}_{\text{max}}^{15}$ mensyaratkan seluruh item produk dimanfaatkan (lihat butir 9.4.1.2 dan 9.5.2.2).

10.3.1.2 Dalam menerapkan audit dosis sterilisasi, empat tahap di bawah ini harus diikuti.

CATATAN Untuk contoh yang sudah dikerjakan, lihat butir 11.6.

10.3.3 Tahap 1: Dapatkan sampel produk

Pilih 20 item produk dari *batch* produk tunggal, sesuai dengan butir 5.1, 5.2 (jika dapat diterapkan) dan 5.3.

10.3.3 Tahap 2: Tentukan bioburden rerata

10.3.3.1 Terapkan faktor koreksi yang diperoleh dari validasi terbaru dari metode penentuan bioburden.

10.3.3.2 Tentukan bioburden setiap 10 item produk dan hitung bioburden rerata.

CATATAN 1 secara umum bioburden ditentukan pada item produk tunggal, kecuali bioburden rendah (misalnya untuk Metode $\text{VD}_{\text{max}}^{25}$ kurang dari 10, untuk Metode $\text{VD}_{\text{max}}^{15}$ kurang dari 1,5), dalam hal ini dibolehkan untuk menyatukan 10 item produk untuk penentuan bioburden rerata. Standar ini tidak berlaku untuk SIP, yang sebaiknya tidak disatukan. Sebaliknya, SIP lebih besar sebaiknya dipilih (lihat butir 5.2.5).

CATATAN 2 Bila tidak ada koloni yang teramati dalam penentuan bioburden, biasanya ini dinyatakan sebagai di bawah batas deteksi. Penggunaan batas deteksi sebagai nilai bioburden dalam menghitung bioburden rerata dapat menyebabkan perkiraan yang terlalu tinggi. Perkiraan yang terlalu tinggi bisa mempengaruhi keabsahan dari percobaan dosis verifikasi

CATATAN 3 Data Bioburden tidak dimaksudkan untuk digunakan untuk memperoleh dosis verifikasi dari audit dosis sterilisasi. Data ini digunakan untuk proses pemantauan dan kendali (misalnya analisis kecenderungan, investigasi kegagalan audit dosis sterilisasi, atau pengurangan frekuensi audit dosis sterilisasi).

10.3.4 Tahap 3: Lakukan percobaan dosis verifikasi

10.3.4.1 iradiasi 10 item produk pada VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} yang diperoleh dari ujicoba pembenaran semula, pilih yang dapat digunakan.

Dosis tertinggi item produk tidak boleh melebihi VD_{max}^{25} sampai lebih dari 10% atau VD_{max}^{15} sampai lebih dari 10% atau 0,1 kGy, pilih yang lebih besar.

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk tidak boleh kurang dari 90% VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} .

Tentukan dosis yang diberikan (lihat butir 5.5).

Jika dosis tertinggi item produk melebihi VD_{max}^{25} sampai lebih dari 10% atau VD_{max}^{15} sampai lebih dari 10% atau 0,1 kGy, pilih yang lebih besar, maka percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90% VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} , percobaan dosis verifikasi dapat diulang. Jika rerata dosis kurang dari 90% VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} dan, pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang dapat diterima teramati (lihat butir 10.3.5.1), maka percobaan dosis verifikasi tidak perlu diulang.

10.3.4.2 Setiap item produk diiradiasi secara individual untuk uji sterilitas (lihat butir 5.4.1) menggunakan media dan kondisi inkubasi yang digunakan dalam ujicoba pembenaran dosis semula. Catat jumlah uji sterilitas positif.

10.3.5 Tahap 4: Interpretasi hasil

10.3.5.1 Jika diperoleh tidak lebih dari satu uji sterilitas positif dari 10 uji yang dilakukan, audit dosis sterilisasi diterima.

10.3.5.2 Jika diperoleh dua uji sterilitas positif, lakukan konfirmasi audit dosis sterilisasi (lihat butir 10.3.6).

10.3.5.3 Jika diperoleh tiga atau lebih uji sterilitas positif, audit dosis sterilisasi ditolak dengan anggapan dosis sterilisasi mungkin tidak memadai.

Jika adanya uji sterilitas positif ini dapat dianggap berasal dari kesalahan pelaksanaan uji sterilitas atau pemberian VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} , atau sebab terkait bioburden tertentu, segera lakukan tindakan korektif dan ulangi percobaan dosis verifikasi menggunakan 10 item produk berikutnya dan VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} yang sama seperti yang digunakan dalam audit dosis sterilisasi yang tidak diterima. Interpretasikan hasil percobaan dosis verifikasi ulangan sesuai dengan butir 10.3.5.

Jika adanya uji sterilitas positif ini tidak dapat dianggap berasal dari kesalahan pelaksanaan uji sterilitas atau pemberian VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} , atau sebab terkait bioburden tertentu, berikut ini harus dilakukan:

- Jika diperoleh tiga hingga enam uji sterilitas positif, segera tambahkan dosis sterilisasi (lihat butir 10.3.7) dan segera tetapkan kembali dosis sterilisasi (lihat butir 10.4) menggunakan metode lain (lihat butir 6). Selanjutnya gunakan tambahan dosis sterilisasi sampai dosis sterilisasi ditetapkan kembali.
- Jika diperoleh tujuh atau lebih uji sterilitas positif, hentikan sterilisasi pada dosis sterilisasi yang ditetapkan sebelumnya (lihat butir 10.4). Jangan menambah dosis

sterilisasi dan jangan melanjutkan sterilisasi sampai dosis sterilisasi ditetapkan kembali dengan menggunakan metode lain (lihat butir 6).

10.3.6 Konfirmasi Audit dosis sterilisasi

10.3.6.1 Umum

10.3.6.1.1 Untuk melaksanakan konfirmasi audit dosis sterilisasi untuk dosis sterilisasi yang ditetapkan menggunakan Metode VD_{max}^{25} atau Metode VD_{max}^{15} , gunakan SIP yang ekuivalen dengan SIP yang digunakan semula dalam pembenaran dosis sterilisasi.

CATATAN Metode VD_{max}^{15} mensyaratkan seluruh item produk dimanfaatkan (lihat butir 9.4.1.2 dan 9.5.2.2).

10.3.6.1.2 Dalam menerapkan konfirmasi audit dosis sterilisasi, tiga tahap di bawah ini harus diikuti.

10.3.6.2 Tahap 1: Dapatkan sampel produk

Pilih 10 item produk dari *batch* produk tunggal, sesuai dengan butir 5.1, 5.2 (jika dapat diterapkan) dan 5.3. Untuk melakukan konfirmasi audit dosis sterilisasi 10 item produk dapat dipilih dari *batch* yang digunakan untuk percobaan dosis verifikasi yang dilakukan dalam audit dosis sterilisasi semula (lihat butir 10.3.2) atau *batch* kedua yang dipabrikasi dalam kondisi yang mewakili produksi normal (lihat butir 5.3).

10.3.6.3 Tahap 2: Lakukan konfirmasi percobaan dosis verifikasi

10.3.6.3.1 iradiasi item produk ini pada VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} yang diperoleh dari ujicoba pembenaran semula, pilih yang dapat diterapkan (lihat butir 9.2.4 atau 9.4.4).

Dosis tertinggi untuk item produk tidak boleh melebihi VD_{max}^{25} sampai lebih dari 10% atau VD_{max}^{15} sampai lebih dari 10% atau 0,1 kGy, pilih yang lebih besar.

Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk sebaiknya tidak boleh kurang dari 90% VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} .

Tentukan pemberian dosis (lihat butir 5.5).

Jika dosis tertinggi untuk item produk melebihi VD_{max}^{25} sampai lebih dari 10% atau VD_{max}^{15} sampai lebih dari 10%, atau 0,1 kGy, pilih yang lebih besar, konfirmasi percobaan dosis verifikasi harus diulang.

Jika rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah untuk item produk kurang dari 90% VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} , konfirmasi percobaan dosis verifikasi dapat diulang. Jika rerata dosis ini kurang dari 90% VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} dan, pada pelaksanaan uji sterilitas, hasil yang dapat diterima teramati (lihat butir 10.3.6.4), maka percobaan dosis verifikasi konfirmasi tidak perlu diulang.

10.3.6.3.2 Gunakan kondisi dan media inkubasi pada percobaan pengaturan dosis semula untuk uji sterilitas item produk yang diiradiasi secara individual (lihat butir 5.4.1) dan catat jumlah uji sterilitas positif.

10.3.6.4 Tahap 3: Interpretasi hasil

Interpretasikan hasil konfirmasi audit dosis verifikasi, yang dilakukan sesuai dengan butir 10.3.5.2, sebagai berikut:

- a) Jika tidak ada uji sterilitas positif dari 10 uji yang dilakukan, tetapi memberikan total dua uji sterilitas positif yang teramati dari verifikasi dan konfirmasi percobaan dosis verifikasi yang dilakukan dalam pelaksanaan audit dosis sterilisasi, maka audit dosis sterilisasi diterima.
- b) Jika diperoleh satu atau empat uji sterilitas positif, segera tambahkan dosis sterilisasi (lihat butir 10.3.7) dan tetapkan kembali dosis sterilisasi (lihat butir 10.4) menggunakan metode lain (lihat butir 6). Lanjutkan penggunaan tambahan dosis sterilisasi sampai penetapan kembali dosis sterilisasi diselesaikan.
- c) Jika diperoleh lima atau lebih uji sterilitas positif, hentikan sterilisasi pada dosis sterilisasi yang ditetapkan sebelumnya (lihat butir 10.4). Jangan menambah dosis sterilisasi dan jangan melanjutkan sterilisasi sampai dosis sterilisasi ditetapkan kembali dengan menggunakan metode lain (lihat butir 6).

Jika adanya satu atau lebih uji sterilitas positif dapat berasal dari kesalahan pelaksanaan uji sterilitas atau pemberian VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} , atau sebab terkait bioburden tertentu, laksanakan tindakan korektif dan ulang konfirmasi audit dosis sterilisasi (lihat butir 10.3.6.3) menggunakan 10 item produk berikutnya dan VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15} yang sama sebagaimana yang diperoleh dari ujicoba pembenaran dosis sterilisasi semula. Interpretasikan hasil sesuai dengan a) hingga c) di atas.

10.3.7 Penambahan dosis sterilisasi yang dibenarkan dengan metode VD_{max}^{25} atau VD_{max}^{15}

10.3.7.1 Metode VD_{max}^{25}

Dari Tabel 11, diperoleh nilai penambahan dosis sesuai dengan *bioburden rerata* yang ditentukan sesuai dengan butir 10.3.3. Jika *bioburden rerata* tidak terdapat dalam Tabel 11, gunakan nilai terdekat tabel yang lebih besar dari bioburden rerata untuk mendapatkan nilai penambahan dosis. Gunakan nilai yang terakhir ini dalam Formula (18) untuk menghitung tambahan dosis sterilisasi.

$$\text{dosis sterilisasi tambahan (kGy)} = 25 \text{ kGy} + \text{nilai dosis penambahan} \quad (18)$$

Tabel 11 - Metode VD_{max}^{25} nilai penambahan untuk bioburden rerata kurang dari atau sama dengan 1 000

Bioburden rerata	Nilai penambahan dosis (kGy)	Bioburden rerata	Nilai penambahan dosis (kGy)
≤0,1	5,0	5,5	3,7
0,15	4,8	6,0	3,7
0,20	4,7	6,5	3,7
0,25	4,6	7,0	3,7
0,30	4,6	7,5	3,6
0,35	4,5	8,0	3,6
0,40	4,5	8,5	3,6
0,45	4,4	9,0	3,6
0,50	4,4	9,5	3,6
0,60	4,3	10	3,6
0,70	4,3	11	3,6
0,80	4,2	12	3,5
0,90	4,2	13	3,5
1,0	4,2	14	3,5
1,5	4,0	15	3,5
2,0	4,0	16	3,5
2,5	3,9	17	3,5
3,0	3,9	18	3,4
3,5	3,8	19	3,4
4,0	3,8	20	3,4
4,5	3,8	22	3,4
5,0	3,7	24	3,4

Table 11 - (Lanjutan)

<i>Bioburden rerata</i>	Nilai penambahan dosis	<i>Bioburden rerata</i>	Nilai penambahan dosis
	(kGy)		(kGy)
26	3,4	200	3,3
28	3,4	220	3,3
30	3,3	240	3,3
35	3,3	260	3,3
40	3,3	280	3,3
45	3,3	300	3,3
50	3,2	325	3,3
55	3,2	350	3,3
60	3,2	375	3,3
65	3,2	400	3,3
70	3,2	425	3,3
75	3,2	450	3,3
80	3,2	475	3,3
85	3,2	500	3,3
90	3,2	525	3,3
95	3,2	550	3,3
100	3,2	575	3,3
110	3,2	600	3,3
120	3,2	650	3,4
130	3,2	700	3,4
140	3,2	750	3,4
150	3,2	800	3,4
160	3,2	850	3,4
170	3,2	900	3,4
180	3,2	950	3,4
190	3,3	1 000	3,4

10.3.7.2 Metode VD^{15}_{max}

Dari Tabel 12, diperoleh nilai penambahan dosis sesuai dengan bioburden rerata yang ditentukan sesuai dengan butir 10.3.3. Jika *bioburden rerata* tidak terdapat dalam Tabel 12, gunakan nilai terdekat tabel yang lebih besar dari *bioburden rerata* untuk mendapatkan nilai penambahan dosis. Gunakan nilai yang terakhir ini pada persamaan (19) untuk menghitung penambahan dosis sterilisasi.

$$\text{penambahan dosis sterilisasi (kGy)} = 15 \text{ kGy} + \text{nilai dosis tambahan} \quad (19)$$

Tabel 12 - Nilai penambahan Metode VD^{15}_{max} untuk *bioburden* rerata kurang dari atau sama dengan 1,5

<i>Bioburden</i> rerata	Nilai penambahan dosis (kGy)		<i>Bioburden</i> rerata	Nilai penambahan dosis (kGy)
≤0,1	3,0		0,50	2,6
0,15	2,9		0,60	2,6
0,20	2,8		0,70	2,6
0,25	2,8		0,80	2,6
0,30	2,7		0,90	2,6
0,35	2,7		1,0	2,6
0,40	2,7		1,5	2,7
0,45	2,7			

10.4 Ketidaksesuaian hasil audit dosis sterilisasi

Hasil audit dosis sterilisasi yang tidak sesuai spesifikasi mensyaratkan penetapan kembali dosis sterilisasi, penyebab ketidaksesuaian harus diperiksa. Koreksi dan/atau tindakan koreksi harus dilakukan (lihat butir 4.4 dari ISO 11137-1:2006).

Sebagai bagian dari pemeriksaan, dampak terhadap produk yang sedang diproses dari dosis sterilisasi yang tidak sesuai dengan audit dosis sterilisasi untuk pencapaian SAL pada *batch* produk yang diproses sebelumnya harus dipertimbangkan dan penilaian risiko dilakukan untuk kesesuaian penggunaannya. Pemeriksaan dan tindakan berikutnya harus direkam (lihat 4.1.2 dari ISO 11137-1:2006).

CATATAN hal ini tidak memungkinkan untuk menentukan dampak pencapaian SAL ini sampai dosis sterilisasi telah ditetapkan kembali.

11 Contoh yang sudah dikerjakan

11.1 Contoh pengerjaan untuk Metode 1

Tiga contoh berikut dikerjakan untuk Metode 1. Pertama, untuk produk yang memiliki SAL 10^{-3} dan dapat diuji untuk verifikasi menggunakan seluruh item produk (SIP sama dengan 1,0) (lihat Tabel 13). Kedua, untuk produk yang memiliki SAL 10^{-6} dan terlalu besar untuk diuji dengan mudah, sehingga sebagian dari produk (SIP kurang dari 1,0) digunakan (lihat Tabel 14). Ketiga, untuk produk yang memiliki SAL 10^{-6} dan dapat diuji untuk verifikasi menggunakan seluruh item produk (SIP sebesar 1,0) dengan *bioburden* kurang dari 1,0 (lihat Tabel 15).

Tabel 13 - Penentuan dosis sterilisasi (Metode 1, SIP sama dengan 1,0)

Istilah	Nilai	Uraian
Tahap 1		
SAL	10^{-3}	Sebagai contoh, dipilih produk dengan SAL 10^{-3} .
SIP	1,0	Seluruh produk yang dipilih untuk penentuan bioburden dan percobaan dosis verifikasi.
Tahap 2		
<i>bioburden</i> rerata	382	<p><i>Bioburden</i> rerata <i>batch</i> sebesar 108, 80, dan 382 teramati dari tiga <i>batch</i> yang diuji.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Bioburden</i> rerata keseluruhan adalah 190. - <i>Bioburden</i> rerata <i>batch</i> tertinggi adalah 382. <p><i>Bioburden</i> rerata <i>batch</i> tertinggi 382 lebih dari dua kali <i>bioburden</i> rerata keseluruhan; Oleh karena itu, 382 digunakan untuk memperoleh dosis verifikasi.</p>
Tahap 3		
Dosis verifikasi	9,7 kGy	Karena <i>bioburden</i> rerata 382 tidak tercantum dalam Tabel 5, maka digunakan nilai tabel berikutnya yang lebih besar yaitu 400.
Tahap 4		
Percobaan dosis verifikasi	9,4 kGy to 10,4 kGy	Dosis untuk item produk dalam percobaan dosis verifikasi dalam rentang antara 9,4 kGy sampai 10,4 kGy.
Tahap 5		
Interpretasi hasil	1 positif	Dosis tertinggi untuk item produk kurang dari batas atas yang dihitung (10,7 kGy), dan rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah, 9,9 kGy, adalah lebih besar 90% dari dosis verifikasi (90% dari 9,7 kGy yaitu 8,7 kGy). Dosis berada dalam batas perhitungan dan hasil uji sterilitas dapat diterima (yaitu kurang dari atau sama dengan dua positif); Oleh karena itu, verifikasi diterima.
Tahap 6		
Sterilization dosis Sterilisasi untuk SAL 10^{-3}	12,9 kGy	Dosis sterilisasi 10^{-3} untuk <i>bioburden</i> rerata <i>batch</i> tertinggi 382 adalah 12,9 kGy dari Tabel 5 ^a .
^a Karena <i>bioburden</i> rerata 382 tidak tercantum dalam Tabel 5, nilai tabel berikutnya yang lebih besar yaitu 400 yang digunakan.		

Tabel 14 - Penentuan dosis sterilisasi (Metode 1, SIP kurang dari 1,0)

Istilah	Nilai	Uraian
Tahap 1		
SAL	10^{-6}	Sebagai contoh, dipilih produk dengan SAL 10^{-6} .
SIP	0,05	Produk ini terlalu besar untuk dikenakan uji sterilitas; 1/20 bagian dipilih untuk pengaturan dosis.
Tahap 2		
<i>bioburden</i> rerata	59	Hasil bioburden dari SIP untuk tiga <i>batch</i> memberikan rerata 50, 62, dan 65. Hitung yang lebih besar dari atau sama dengan 2 cfu per SIP pada 85% item produk yang diperoleh, perhatikan kecukupan SIP. - Keseluruhan bioburden rerata SIP adalah 59. - <i>Bioburden rerata batch</i> tertinggi SIP adalah 65. Bioburden rerata batch tertinggi SIP 65 kurang dari dua kali keseluruhan bioburden rerata SIP. Oleh karena itu, 59 digunakan untuk memperoleh dosis verifikasi.
Tahap 3		
Dosis verifikasi	7,3 kGy	Karena <i>bioburden rerata</i> 59 tidak tercantum dalam Tabel 5, nilai bioburden tabel yang lebih besar berikutnya yaitu 60 yang digunakan untuk memperoleh dosis verifikasi.
Tahap 4		
Percobaan dosis verifikasi	6,5 kGy ke 7,7 kGy	Dosis untuk item produk dalam percobaan dosis verifikasi berkisar antara 6,5 kGy sampai 7,7 kGy.
Tahap 5		
Interpretasi hasil	2 positif	Dosis tertinggi item produk kurang dari batas atas hitungan (8,0 kGy) dan rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah, 7,1 kGy, lebih besar 90% dari dosis verifikasi (90% dari 7,3 kGy yaitu 6,6 kGy). Dosis berada dalam batas hitungan dan hasil uji sterilitas dapat diterima (yaitu kurang dari atau sama dengan dua positif); Oleh karena itu, verifikasi diterima.
Tahap 6		
<i>Bioburden</i> rerata untuk seluruh produk	1 180	<i>Bioburden</i> rerata untuk seluruh produk dihitung sebagai $59/0,05 = 1\,180$.
Sterilisasi dosis untuk SAL 10^{-6}	25,2 kGy	dosis sterilisasi 10^{-6} untuk bioburden rerata produk seluruhnya 1 180 yaitu 25,2 kGy dari Tabel 5 ^a .
^a <i>Bioburden</i> rerata dari 1 180 tidak tercantum dalam Tabel 5, nilai tabel lebih besar berikutnya yaitu 1 200 digunakan.		

Tabel 15 - Penentuan dosis sterilisasi (Metode 1, SIP sebesar 1,0, bioburden kurang dari 1,0)

Istilah	Nilai	Uraian
Tahap 1		
SAL	10^{-6}	Sebagai contoh, dipilih produk dengan SAL 10^{-6} .
SIP	1,0	Untuk nilai bioburden kurang dari 1,0, disyaratkan menggunakan seluruh item produk untuk penentuan bioburden dan percobaan dosis verifikasi.
Tahap 2		
bioburden rerata	0,63	Hasil bioburden dari tiga batch memberikan rerata 0,6, 0,6, dan 0,7. - Bioburden rerata keseluruhan 0,63. - Bioburden rerata <i>batch</i> tertinggi adalah 0,7. Bioburden rerata <i>batch</i> tertinggi 0,7 kurang dari dua kali bioburden rerata keseluruhan 0,63. Oleh karena itu 0,63 digunakan untuk memperoleh dosis verifikasi.
Tahap 3		
Verification dose Dosis verifikasi	2,7 kGy	bioburden rerata 0,63 tidak tercantum dalam Tabel 6; nilai tabel berikutnya yang lebih besar adalah 0,70 yang digunakan untuk memperoleh dosis verifikasi.
Tahap 4		
Percobaan dosis verifikasi	2,0 kGy to 2,6 kGy	Dosis untuk item produk dalam percobaan dosis verifikasi dalam rentang antara 2,0 kGy sampai 2,6 kGy.
Tahap 5		
Interpretasi hasil	2 positif 2 positif	Dosis tertinggi untuk item produk kurang dari batas atas hitungan (3,0 kGy) dan rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah, 2,3 kGy, kurang 90% dari dosis verifikasi (90% dari 2, 7 kGy yaitu 2,4 kGy). Meskipun ini berarti kurang dari batas bawah hitungan, hasil uji sterilitas dapat diterima (yaitu kurang dari atau sama dengan dua positif); Oleh karena itu, verifikasi diterima.
Tahap 6		
Sterilisasi dosis untuk SAL 10^{-6}	13,7 kGy	dosis sterilisasi 10^{-6} untuk bioburden rerata 0,63 adalah 13,7 kGy dari Tabel 6 ^a .
^a karena bioburden rerata 0,63 tidak tercantum dalam Tabel 6, nilai pada tabel berikutnya lebih besar yaitu 0,70 yang digunakan.		

11.2 Contoh yang sudah dikerjakan untuk Metode 2

11.2.1 Umum

Dua contoh yang sudah dikerjakan menggunakan Metode 2A, satu untuk produk yang dapat diuji menggunakan seluruh item produk (SIP sama dengan 1,0), terdapat dalam Tabel 16, 17, 18, 19, dan 20, dan yang kedua untuk produk yang harus diuji menggunakan sebagian dari produk (SIP kurang dari 1,0), terdapat dalam Tabel 21, 22, 23, 24, dan 25. Salah Satu contoh yang dikerjakan dengan Metode 2B, mempersyaratkan seluruh produk digunakan; lihat Tabel 26, 27, 28, 29, dan 30.

Dalam contoh berikut, notasi adalah huruf kecil bila teks mengacu pada hasil yang diperoleh dari produk yang diambil dari batch tunggal dan huruf kapital bila mengacu pada hasil yang diperoleh dari produk yang diambil dari tiga *batch*.

11.2.2 Contoh yang dikerjakan untuk Metode 2A (SIP sama dengan 1,0)

11.2.2.1 Tahap 1: Pilih SAL dan dapatkan sampel produk

11.2.2.1.1 Dipilih produk dengan SAL 10^{-6} . Seluruh produk digunakan untuk pengaturan dosis (SIP sama dengan 1,0) dan 280 item produk dipilih secara acak dari tiga *batch*.

11.2.2.1.2 Alokasi produk untuk percobaan peningkatan dosis dapat dilihat pada Tabel 16.

Tabel 16 - Jumlah item produk untuk iradiasi pada berbagai peningkatan dosis

No. <i>Batch</i>	Nominal peningkatan dosis (kGy)									Produk yang digunakan untuk percobaan Tahap 3	Jumlah produk yang disyaratkan
	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280
3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	280

11.2.2.2 Tahap 2: Lakukan percobaan peningkatan dosis

Tabel 17 memberikan contoh data dari serangkaian peningkatan dosis. Tabel 18 menunjukkan nilai yang berasal dari serangkaian tersebut.

Tabel 17 - Tipe data yang berasal dari percobaan peningkatan dosis (jumlah uji sterilitas positif dari 20 uji yang dilakukan pada item produk tunggal)

No Batch		Nominal peningkatan dosis (kGy)								
		2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	dosis tertinggi (kGy)	2,2	5,0	5,3	9,0	9,2	11,6	15,0	16,2	19,3
	Jumlah positif	20	5	2	0	0	0	0	0	0
2	dosis tertinggi (kGy)	2,6	3,2	6,6	8,0	9,7	13,0	13,8	15,8	17,9
	Jumlah positif	11	7	0	0	1	0	0	0	0
3	dosis tertinggi (kGy)	2,3	4,2	5,9	7,5	10,7	11,4	13,7	17,5	17,1
	Jumlah positif	18	7	2	2	0	0	0	0	0

CATATAN Rerata aritmatik dari dosis yang tertinggi dan terendah pada setiap peningkatan dosis adalah lebih besar dari batas bawah yang ditentukan.

Tabel 18 - Perhitungan Tahap 2

Istilah	Nilai	Uraian
Batch 1 ffp Batch 2 ffp Batch 3 ffp	5,0 kGy 2,6 kGy 2,3 kGy	Batch ffp adalah peningkatan dosis pertama yang sedikitnya satu dari 20 uji sterilitas adalah negatif.
A	0,65 kGy	Cari jumlah uji sterilitas positif pada median ffp dan gunakan Tabel 7 untuk mendapatkan A. Sebagai contoh, jumlah uji sterilitas positif pada median ffp (2,6 kGy) adalah 11, sehingga A adalah 0,65 kGy.
FFP	1,95 kGy	FFP adalah median dari tiga batch ffp dikurangi A. Sebagai contoh, $FFP = 2,6 \text{ kGy} - 0,65 \text{ kGy} = 1,95 \text{ kGy}$.
Batch 1 d^* Batch 2 d^* Batch 3 d^*	9,0 kGy 6,6 kGy 10,7 kGy	d^* untuk batch adalah dosis a) atau b), dengan keterangan a) adalah dosis yang lebih rendah dari dua peningkatan dosis berturut-turut yang tidak terdapat dalam uji sterilitas positif yang terjadi, diikuti oleh tidak lebih dari satu uji sterilitas positif berikutnya; b) adalah peningkatan dosis pertama yang salah satu uji sterilitas positif, segera didahului oleh satu, dan hanya satu, dosis pada uji sterilitas positif, dan diikuti oleh semua uji sterilitas negatif.
D^*	9,0 kGy	D^* adalah median dari tiga batch d^* , kecuali bila setiap batch memiliki d^* yang melebihi median d^* dengan 5,0 kGy atau lebih. Jika pengecualian teramati, D^* diambil menjadi maksimum beberapa batch d^* .
CD* batch	Batch 1	Batch CD* adalah batch yang mempunyai d^* sama dengan D^* . Jika lebih dari satu d^* adalah sama dengan D^* , pilih salah satu secara acak sebagai batch CD*.

11.2.2.3 Tahap 3: Lakukan percobaan dosis verifikasi

Tabel 19 menunjukkan nilai yang diturunkan dari percobaan Tahap 3

Tabel 19 - Perhitungan Tahap 3

Istilah	Nilai	Keterangan
D^*	9,0 kGy	Dari Percobaan Tahap 2.
Percobaan dosis verifikasi	7,0 kGy to 8,0 kGy	Dosis item produk dalam percobaan dosis verifikasi berkisar antara 7,0 kGy sampai 8,0 kGy.
DD^*	8,0 kGy	<p>DD^* adalah dosis tertinggi yang diberikan dalam percobaan dosis verifikasi.</p> <p>Tindakan yang berkaitan dengan batas dosis atas dan bawah tergantung pada CD^* (lihat butir 8.2.4).</p> <p>Sebagai contoh:</p> <p>DD^* tidak melebihi batas atas (10,0 kGy).</p> <p>Rerata aritmatik dari DD^* dan dosis terendah produk (7,5 kGy) adalah kurang dari batas bawah (8,0 kGy).</p> <p>CATATAN Dalam keadaan seperti itu, CD^* yang lebih besar dari 15, percobaan dosis verifikasi mungkin telah diulang.</p>
CD^*	2	<p>CD^* adalah jumlah uji sterilitas positif yang teramati dalam percobaan dosis verifikasi.</p> <p>Sebagai contoh:</p> <p>Dua uji sterilitas positif yang teramati dan jumlah ini dapat diterima.</p>
FNP	8,0 kGy	<p>Sebagai contoh:</p> <p>CD^* adalah dua dan, karena itu, FNP sama dengan DD^* yang sama dengan 8,0 kGy.</p>

11.2.2.4 Tahap 4 dan 5: Interpretasi hasil dan penetapan dosis sterilisasi

Tabel 20 menunjukkan perhitungan yang digunakan untuk menetapkan dosis sterilisasi

Tabel 20 - Perhitungan tahap 4 untuk menetapkan dosis sterilisasi

Istilah	Nilai	Keterangan
CD^*	2	Dari percobaan tahap 3
DD^*	8,0 kGy	Dari percobaan tahap 3
FNP	8,0 kGy	Dari percobaan tahap 3
FFP	1,95 kGy	Dari percobaan tahap 2
FNP – FFP	6,05 kGy	Contoh: $\text{FNP} - \text{FFP} = 8,0 \text{ kGy} - 1,95 \text{ kGy} = 6,05 \text{ kGy}$ <p>CATATAN Bila (FNP – FFP) adalah kurang dari nol, atur (FNP – FFP) menjadi nol</p>
DS	3,21 kGy	Ketika (FNP – FFP) kurang dari 10, $DS = 2 + 0,2 (\text{FNP} - \text{FFP})$ <p>[Persamaan (5)]</p> <p>Contoh $DS = 2 \text{ kGy} + 0,2 (6,05 \text{ kGy}) = 3,21 \text{ kGy}$</p>
D^{**}	9,0 kGy	$D^{**} = DD^* + [\log(CD^*)](DS)$ <p>[Persamaan (5)]</p> <p>CATATAN bila CD^* sama dengan nol, atur $[\log(CD^*)]$ sama dengan nol</p> <p>Contoh $D^{**} = 8,0 \text{ kGy} + [\log(2)] \times (3,21 \text{ kGy})$ $= 8,0 \text{ kGy} + (0,301 0)(3,21 \text{ kGy})$ $= 8,97 \text{ kGy}$ $= 9,0 \text{ kGy}$</p>
SAL	10^{-6}	Dari hasil Tahap 1.
SIP	1,0	Dari Hasil Tahap 1.
dosis Sterilisasi untuk SAL 10^{-6}	21,8 kGy	Dosis sterilisasi = $D^{**} + [-\log(\text{SAL}) - \log(\text{SIP}) - 2] \times (DS)$ <p>[Persamaan (6)]</p> <p>Sebagai contoh: Dosis sterilisasi = $9,0 \text{ kGy} + (6 - 0 - 2) \times (3,21 \text{ kGy})$ $= 9,0 \text{ kGy} + (4) \times (3,21 \text{ kGy})$ $= 21,8 \text{ kGy}$</p>

11.2.3 Contoh pengerjaan untuk Metode 2A (SIP kurang dari 1,0)

11.2.3.1 Tahap 1: Pilih SAL dan dapatkan sampel produk

11.2.3.1.1 Produk yang memiliki SAL 10^{-3} . Produk yang terlalu besar untuk pengujian dalam pengaturan dosis, sehingga sebagian produk (SIP kurang dari 1,0) digunakan dan 280 item produk yang dipilih secara acak dari masing-masing tiga *batch*.

11.2.3.1.2 Alokasi produk untuk percobaan peningkatan dosis dapat dilihat pada Tabel 2

Tabel 21 - Jumlah item produk untuk iradiasi pada berbagai peningkatan dosis

Batch No.	Nominal Peningkatan dosis (kGy)										Produk yang dipakai untuk percobaan Tahap 3	Jumlah produk yang disyaratkan
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300
2	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300
3	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	100	300

CATATAN Produk tambahan dibutuhkan untuk validasi kecukupan sebuah SIP kurang dari 1,0. Lihat butir 5.2.5.

11.2.3.2 Tahap 2: Lakukan percobaan peningkatan dosis

Tabel 22 memberikan contoh data dari serangkaian peningkatan dosis; Tabel 23 menunjukkan nilai yang berasal dari serangkaian tersebut.

Tabel 22 - Tipe data yang berasal dari percobaan peningkatan dosis (jumlah uji sterilitas positif dari 20 uji yang dilakukan pada SIP individu)

Batch No.		Nominal peningkatan dosis (kGy)								
		2	4	6	8	10	12	14	16	18
1	Dosis tertinggi (kGy)	1,8	3,7	6,3	7,8	10,9	12,8	14,2	15,2	18,0
	Jumlah positif	17	1	0	0	0	0	0	0	0
2	Dosis tertinggi (kGy)	1,5	3,9	5,7	8,5	9,9	11,3	14,5	17,3	18,4
	Jumlah positif	20	3	0	0	0	0	0	0	0
3	Dosis tertinggi (kGy)	2,5	3,5	6,1	7,3	10,2	12,4	12,7	14,8	17,7
	Jumlah positif	9	0	1	0	0	0	0	0	0

CATATAN 1 Dari tiga *batch* produk, diambil dari masing-masing *batch* sebanyak 20 SIP non iradiasi, untuk dilakukan uji sterilitas satu demi satu; dalam setiap kasus paling sedikit teramati 17 uji positif.

CATATAN 2 Rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah pada setiap peningkatan dosis adalah lebih besar daripada batas bawah yang ditentukan.

Tabel 23 - Perhitungan Tahap 2

Istilah	Nilai	Keterangan
<i>Batch 1 ffp</i> <i>Batch 2 ffp</i> <i>Batch 3 ffp</i>	1,8 kGy 3,9 kGy 2,5 kGy	<i>Batch</i> ffp adalah peningkatan dosis pertama yang mana sedikitnya satu dari 20 uji sterilitas negatif
A	0,79 kGy	Cari jumlah uji sterilitas positif pada median ffp dan gunakan tabel 7 untuk memperoleh A Contoh, jumlah uji sterilitas positif pada median ffp (2,5 kGy) adalah 9, maka A adalah 0,79 kGy
FFP	1,71 kGy	$FFP = 2,5 \text{ kGy} - 0,79 \text{ kGy} = 1,71 \text{ kGy}$. FFP adalah median dari tiga batch ffp dikurangi A Contoh: $FFP = 2,5 \text{ kGy} - 0,79 \text{ kGy} = 1,71 \text{ kGy}$.
<i>Batch 1 d *</i> <i>Batch 2 d *</i> <i>Batch 3 d *</i>	6,3 kGy 5,7 kGy 6,1 kGy	d* untuk <i>batch</i> adalah dosis dari a) atau b), dengan keterangan a) adalah dosis yang lebih rendah dari dua peningkatan dosis berturut-turut yang tidak terdapat uji sterilitas positif yang terjadi, diikuti oleh tidak lebih dari satu uji positif lebih lanjut dari sterilitas; b) adalah peningkatan dosis pertama yang pada salah satu uji sterilitas positif yang terjadi, segera didahului oleh satu, dan hanya satu, dosis yang pada uji sterilitas positif terjadi, dan diikuti oleh semua uji sterilitas negatif
D*	6,1 kGy	D * adalah median dari tiga batch d*, kecuali bila setiap <i>batch</i> memiliki d * yang melebihi median d * dengan 5,0 kGy atau lebih. Jika pengecualian teramati, D* diambil menjadi maksimum <i>batch</i> d*.
CD* <i>batch</i>	<i>Batch 3</i>	<i>batch</i> CD* adalah <i>batch</i> yang mempunyai d* sama dengan D *. Jika lebih dari satu d* adalah sama dengan D *, pilih salah satu dari batch secara acak sebagai <i>batch</i> CD *.

11.2.3.3 Tahap 3: lakukan percobaan dosis Verifikasi

Tabel 24 menunjukkan nilai yang diberikan dari percobaan tahap 3

Tabel 24 - Perhitungan Tahap 3

Istilah	Nilai	Keterangan
D^*	6,1 kGy	Dari Percobaan Tahap 2.
Percobaan dosis verifikasi	5,1 kGy to 5,5 kGy	Dosis item produk dalam percobaan dosis verifikasi berkisar antara 5,1 kGy sampai 5,5 kGy.
DD^*	5,5 kGy	<p>DD^* adalah dosis tertinggi yang diberikan dalam percobaan dosis verifikasi.</p> <p>Tindakan yang berkaitan dengan batas dosis atas dan bawah tergantung pada CD^* (lihat 8.2.4).</p> <p>Sebagai contoh:</p> <p>DD^* tidak melebihi batas atas (7,1 kGy).</p> <p>Rerata aritmatik dari DD^* dan dosis terendah produk (5,3 kGy) adalah kurang dari batas bawah (5,1 kGy).</p>
CD^*	2	<p>CD^* adalah jumlah uji sterilitas positif yang teramati dalam percobaan dosis verifikasi.</p> <p>Sebagai contoh:</p> <p>Dua uji sterilitas positif yang teramati dan jumlah ini dapat diterima.</p>
FNP	5,5 kGy	<p>Sebagai contoh:</p> <p>CD^* adalah dua dan, karena itu, FNP sama dengan DD^* yang sama dengan 5,5 kGy.</p>

11.2.3.4 Tahap 4 dan 5: Interpretasi hasil dan tetapkan dosis sterilisasi

Tabel 25 menunjukkan perhitungan untuk menetapkan dosis sterilisasi

Tabel 25 - Perhitungan Tahap 5 untuk menetapkan dosis sterilisasi

Istilah	Nilai	Keterangan
CD^*	2	Dari Tahap 2
DD^*	5,5 kGy	Dari Tahap 3
FNP	5,5 kGy	Dari Tahap 4
FFP	1,71 kGy	Dari Tahap 2
FNP – FFP	3,79 kGy	Sebagai Contoh: $(FNP - FFP) = 5,5 \text{ kGy} - 1,71 \text{ kGy}$ $= 3,79 \text{ kGy}$ CATATAN Bila (FNP – FFP) adalah kurang dari nol, atur (FNP – FFP) menjadi nol
DS	2,76 kGy	Ketika (FNP – FFP) kurang dari 10, $DS = 2 + 0,2 (FNP - FFP)$ [Persamaan (3)] Sebagai contoh: $DS = 2 \text{ kGy} + 0,2 (3,79 \text{ kGy})$ $= 2,76 \text{ kGy}$
D^{**}	6,3 kGy	$D^{**} = DD^* + [\log(CD^*)](DS)$ [Persamaan(5)] CATATAN bila CD^* sama dengan nol, atur $[\log(CD^*)]$ sama dengan nol Sebagai contoh: $D^{**} = 5,5 \text{ kGy} + [\log(2)] \times (2,76 \text{ kGy})$ $= 5,5 \text{ kGy} + (0,301 0)(2,76 \text{ kGy})$ $= 6,33 \text{ kGy}$ $= 6,3 \text{ kGy}$
SAL	10^{-3}	Dari hasil Tahap 1.
SIP	0,05	Dari hasil Tahap 1.
dosis Sterilisasi untuk SAL 10^{-3}	12,7 kGy	dosis sterilisasi = $D^{**} + [-\log(SAL) - \log(SIP) - 2] (DS)$ [Persamaan(6)] sebagai contoh: $Dosis \text{ sterilisasi} = 6,3 \text{ kGy} + (3 + 1,301 - 2) \times (2,76 \text{ kGy})$ $= 6,3 \text{ kGy} + (2,301) \times (2,76 \text{ kGy})$ $= 12,65 \text{ kGy}$ $= 12,7 \text{ kGy}$

11.2.4 Bekerja contoh pengerjaan untuk Metode 2B

11.2.4.1 Tahap 1: Pilih SAL dan dapatkan sampel produk

11.2.4.1.1 Produk dengan pilihan SAL 10^{-6} dan, untuk Metode 2B, seluruh produk (SIP sama dengan 1,0) digunakan untuk pengaturan dosis. Selama Tahap 1, 260 item produk dipilih secara acak dari setiap tiga *batch*.

11.2.4.1.2 Alokasi produk untuk percobaan peningkatan dosis dapat dilihat pada Tabel 26.

Tabel 26 - Jumlah item produk untuk iradiasi pada berbagai peningkatan dosis

Batch No.	Peningkatan dosis nominal (kGy)								Produk yang dipakai untuk percobaan Tahap 3	Jumlah produk yang disyaratkan
	1	2	3	4	5	6	7	8		
1	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260
2	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260
3	20	20	20	20	20	20	20	20	100	260

11.2.4.2 Tahap 2: Lakukan percobaan peningkatan dosis

Tabel 27 memberikan contoh data dari serangkaian peningkatan dosis, dan Tabel 28 menunjukkan perhitungan.

Tabel 27 - Data peningkatan dosis

Batch No.		Peningkatan dosis nominal (kGy)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Dosis tertinggi (kGy)	1,2	2,4	3,3	4,4	4,6	6,4	6,3	7,8
	Jumlah positif	13	2	0	0	0	0	0	0
2	Dosis tertinggi (kGy)	1,1	1,5	2,6	3,8	5,2	5,9	7,2	8,3
	Jumlah positif	8	7	1	0	0	0	0	0
3	Dosis tertinggi (kGy)	1,0	2,2	2,6	3,7	5,2	6,1	7,7	8.8
	Jumlah positif	12	4	0	1	0	0	0	0

CATATAN 1 Persyaratan untuk jumlah uji sterilitas positif tidak melebihi 14 pada setiap peningkatan dosis dapat dipenuhi

CATATAN 2 Rerata aritmatik dosis tertinggi dan terendah pada setiap peningkatan dosis adalah lebih besar dari batas bawah tertentu.

Tabel 28 - Perhitungan tahap 2

Istilah	Nilai	Keterangan
<i>Batch 1 ffp</i> <i>Batch 2 ffp</i> <i>Batch 3 ffp</i>	1,2 kGy 1,1 kGy 1,0 kGy	<i>Batch</i> ffp adalah peningkatan dosis pertama yang sedikitnya satu dari 20 uji sterilitas adalah negatif
A	0,44 kGy	Cari jumlah uji sterilitas positif pada median ffp dan gunakan tabel 8 untuk memperoleh A Contoh, jumlah uji sterilitas positif pada median ffp (1,1 kGy) adalah 8, maka A adalah 0,44 kGy
FFP	0,66 kGy	FFP adalah median dari tiga <i>batch</i> ffp dikurangi A Contoh: FFP = 1,10 kGy – 0,44 kGy = 0,66 kGy
<i>Batch 1 d*</i> <i>Batch 2 d*</i> <i>Batch 3 d*</i>	3,3 kGy 3,8 kGy 3,7 kGy	d* untuk <i>batch</i> adalah dosis dari a) atau b), dengan keterangan a) adalah dosis yang lebih rendah dari dua peningkatan dosis berturut-turut yang tidak terdapat uji sterilitas positif, diikuti oleh tidak lebih dari satu uji positif lebih lanjut dari sterilitas; b) adalah peningkatan dosis pertama yang menghasilkan satu uji sterilitas positif, segera didahului oleh satu, dan hanya satu, dosis yang tidak menghasilkan uji sterilitas positif, dan diikuti dengan semua uji sterilitas negatif
D*	3,7 kGy	D* adalah median dari tiga batch d*
CD* <i>batch</i>	<i>Batch 3</i>	<i>batch</i> CD* adalah <i>batch</i> yang mempunyai d* sama dengan D*.

11.2.4.3 Tahap 3: lakukan percobaan dosis Verifikasi

Tabel 29 menunjukkan nilai yang diberikan dari percobaan tahap 3

Tabel 29 - Perhitungan tahap 3

Istilah	Nilai	Keterangan
D^*	3,7 kGy	Dari Percobaan Tahap 2.
percobaan dosis verifikasi	2,6 kGy sampai 3,4 kGy	Dosis item produk dalam percobaan dosis verifikasi berkisar antara 2,6 kGy sampai 3,4 kGy
DD^*	3,4 kGy	<p>DD^* adalah dosis tertinggi yang diberikan dalam percobaan dosis verifikasi.</p> <p>Tindakan yang berkaitan dengan batas dosis atas dan bawah tergantung pada CD^* (lihat butir 8.2.4).</p> <p>Sebagai contoh: DD^* tidak melebihi batas atas (4,7 kGy). Rerata aritmatik dari DD^* dan dosis terendah produk (3,0 kGy) adalah tidak kurang dari batas bawah (2,7 kGy).</p>
CD^*	3	CD^* adalah jumlah uji sterilitas positif yang teramati dalam percobaan dosis verifikasi.
FNP	5,4 kGy	<p>Sebagai Contoh: CD^* adalah tiga, dengan demikian, $FNP = DD^* + 2 \text{ kGy}$ $= 3,4 \text{ kGy} + 2 \text{ kGy}$ $= 5,4 \text{ kGy}$</p> <p>CATATAN FNP tidak boleh lebih dari 5,5 kGy</p>

11.2.4.4 Tahap 4 dan 5: Interpretasi hasil dan penetapan dosis sterilisasi

Tabel 30 menunjukkan perhitungan untuk menetapkan dosis sterilisasi

Tabel 30 - Perhitungan tahap 5 untuk menetapkan dosis sterilisasi

Istilah	Nilai	Keterangan
CD^*	3	Dari Tahap 2
DD^*	3,4 kGy	Dari Tahap 3
FNP	5,4 kGy	Dari Tahap 4
FFP	0,66 kGy	Dari Tahap 2
FNP – FFP	4,74 kGy	Sebagai contoh: $\text{FNP} - \text{FFP} = 5,4 \text{ kGy} - 0,66 \text{ kGy} = 4,74 \text{ kGy}$ <p>CATATAN Bila (FNP – FFP) adalah kurang dari nol, atur (FNP – FFP) menjadi nol</p>
DS	2,55 kGy	$DS = 1,6 \text{ kGy} + 0,2 [\text{FNP} - \text{FFP}]$ [(Persamaan (9)) Sebagai contoh $DS = 1,6 \text{ kGy} + 0,2 (4,74 \text{ kGy}) = 2,55 \text{ kGy}$
D^{**}	4,6 kGy	$D^{**} = DD^* + [\log(CD^*)](DS)$ [(Persamaan (9)) CATATAN bila CD^* sama dengan nol, atur $[\log(CD^*)]$ sama dengan nol Sebagai Contoh: $\begin{aligned} D^{**} &= 3,4 \text{ kGy} + [\log(3)] \times (2,55 \text{ kGy}) \\ &= 3,4 \text{ kGy} + (0,477 1) \times (2,55 \text{ kGy}) \\ &= 4,62 \text{ kGy} \\ &= 4,6 \text{ kGy} \end{aligned}$
SAL	10^{-6}	Dari hasil Tahap 1.
SIP	1,0	Persyaratan Tahap 1
dosis Sterilisasi untuk SAL 10^{-6}	14,8 kGy	Dosis sterilisasi = $D^{**} + [-\log(\text{SAL}) - 2](DS)$ [(Persamaan (9)) Sebagai Contoh: $\begin{aligned} \text{Dosis sterilisasi} &= 4,6 \text{ kGy} + (6 - 2) \times (2,55 \text{ kGy}) \\ &= 4,6 \text{ kGy} + (4) \times (2,55 \text{ kGy}) \\ &= 14,8 \text{ kGy} \end{aligned}$

11.3 Contoh pengerjaan untuk Metode VD_{\max}

Tabel 31 menunjukkan contoh pengerjaan yang diberikan untuk Metode VD_{\max}^{25} . Contoh pengerjaan ini berlaku terhadap item produk yang terlalu besar untuk pengujian dalam dosis pembenaran, sehingga sebagian dari produk (SIP kurang dari 1,0) digunakan. Tabel 32 menunjukkan contoh pengerjaan untuk Metode VD_{\max}^{15} , yang mensyaratkan penggunaan seluruh produk (SIP sama dengan 1,0) untuk pengujian.

Tabel 31 - pembenaran metode VD_{max}^{25} (SIP lebih kecil daripada 1,0)

Istilah	Nilai	Keterangan
Tahap 1		
SAL	10^{-6}	Metode ini untuk membenarkan 25 kGy sebagai dosis sterilisasi untuk mencapai maksimal SAL 10^{-6}
SIP	0,5	Produk terlalu besar untuk pengerjaan uji sterilitas; setengah bagian dipilih untuk pengujian
Jumlah item produk	40	Sepuluh dari setiap tiga batch untuk penentuan bioburden ditambah 10 untuk percobaan dosis verifikasi
Tahap 2		
Bioburden rerata	118	<p>Hasil bioburden SIP dari tiga batch memberikan rerata 50, 62, dan 65</p> <p><i>Bioburden</i> rerata seluruh item produk untuk setiap batch dihitung dengan :</p> $50/0,5 = 100$ $62/0,5 = 124$ $65/0,5 = 130$ <p>Seluruh <i>bioburden</i> rerata adalah 118</p> <p><i>Bioburden</i> rerata <i>batch</i> tertinggi adalah 130</p> <p><i>Bioburden</i> rerata <i>batch</i> tertinggi 130 adalah kurang dari dua kali seluruh <i>bioburden</i> rerata 118. Dengan demikian 118 digunakan untuk memperoleh SIP sama dengan $1,0 VD_{max}^{25}$</p>
Tahap 3		
Dosis verifikasi SIP	8,1 kGy	<p>Gunakan tabel 9 untuk memperoleh SIP sama dengan $1,0 VD_{max}^{25}$ dan faktor pengurangan dosis SIP yang sesuai. Karena bioburden 118 tidak terdapat dalam tabel, maka nilai tabulasi terbesar berikutnya yaitu 120 yang digunakan. Dosis VD_{max}^{25} untuk SIP 0,5 dihitung menggunakan persamaan berikut:</p> $SIP \ VD_{max}^{25} = (VD_{max}^{25} \text{ pada SIP } 1,0) + (\text{faktor pengurangan dosis SIP} \times \log \text{ SIP}) \quad [(Persamaan (10))]$ $SIP \ VD_{max}^{25} = 9,0 \text{ kGy} + (2,91 \text{ kGy} \times \log 0,5) = 8,1 \text{ kGy}$
Tahap 4		
Percobaan dosis verifikasi	7,1 kGy sampai 8,7 kGy	Rentang dosis item produk dalam percobaan dosis verifikasi adalah 7,1 kGy hingga 8,7 kGy.
Tahap 5		
Interpretasi hasil	0 positif	Dosis tertinggi item produk adalah kurang dari batas atas terhitung (8,9 kGy), dan rerata aritmatik dosis tertinggi dan terendah 7,9 kGy adalah tidak kurang dari 90% dari dosis verifikasi (90% dari 8,1 kGy adalah 7,3 kGy). Dosis berada dalam batas terhitung dan hasil uji sterilitas dapat diterima (yaitu kurang dari atau sama dengan satu positif); dengan demikian, verifikasi diterima dan 25 kGy dibenarkan sebagai dosis sterilisasi.

Tabel 32 - Pembenaran metode VD^{15}_{max} (SIP sama dengan 1,0)

Istilah	Nilai	Keterangan
Tahap 1		
SAL	10^{-6}	Metode ini untuk membenarkan 15 kGy sebagai dosis sterilisasi untuk mencapai maksimal SAL 10^{-6}
SIP	1,0	Seluruh produk digunakan untuk pengujian
Jumlah item produk	40	Sepuluh dari masing-masing batch untuk tiga batch digunakan untuk penentuan bioburden ditambah 10 untuk percobaan dosis verifikasi
Tahap 2		
Bioburden rerata	0,73	Hasil bioburden dari tiga batch tunggal memberikan rerata 0,8 , 0,7 dan 0,7 Seluruh bioburden rerata SIP adalah 0,73 Bioburden rerata batch tertinggi adalah 0,8 Bioburden rerata batch tertinggi 0,8 adalah kurang dari dua kali seluruh bioburden rerata 0,73. Dengan demikian seluruh bioburden rerata 0,73 digunakan untuk memperoleh VD^{15}_{max} pada SIP sama dengan 1,0.
Tahap 3		
Dosis verifikasi	2,3 kGy	Gunakan tabel 10 untuk memperoleh dosis verifikasi. Karena bioburden rerata 0,73 tidak terdapat dalam tabel, maka nilai tabulasi terbesar berikutnya yaitu 0,8 yang digunakan.
Tahap 4		
Percobaan dosis verifikasi	2,1 kGy sampai 2,5 kGy	Rentang dosis item produk dalam percobaan dosis verifikasi adalah 2,1 kGy hingga 2,5 kGy.
Tahap 5		
Interpretasi hasil	0 positif	Dosis tertinggi item produk tidak melebihi batas atas perhitungan (2,5 kGy), dan rerata aritmatik dosis tertinggi dan terendah 2,3 kGy adalah tidak kurang dari 90% dari dosis verifikasi (90% dari 2,3 kGy adalah 2,1 kGy). Dosis berada dalam batas perhitungan dan hasil uji sterilitas dapat diterima (yaitu kurang dari atau sama dengan satu positif); dengan demikian, verifikasi diterima dan 15 kGy dibenarkan sebagai dosis sterilisasi.

11.4 Contoh pengerjaan audit dosis sterilisasi untuk penetapan dosis menggunakan Metode 1, hasil temuan mengharuskan penambahan dosis sterilisasi

Prosedur Audit dosis sterilisasi untuk Metode 1 adalah sama terlepas dari apakah penggunaan SIP sebesar 1,0 atau SIP kurang dari 1,0.

Contoh berikut merupakan kelanjutan dari contoh yang diberikan dalam Tabel 13, yaitu dosis sterilisasi ditetapkan untuk produk dengan pemilihan SAL 10^{-3} dan, selama Tahap 2 dari ujicoba pengaturan dosis semula, *bioburden rerata batch* tertinggi sebesar 382 ditentukan; selama Tahap 3, dosis verifikasi 9,7 kGy diperoleh dan di Tahap 6, dosis sterilisasi 12,9 kGy ditetapkan.

Tabel 33 adalah contoh dari audit dosis sterilisasi pertama yang dilakukan setelah dosis sterilisasi ditetapkan.

Tabel 33 - Audit Dosis Sterilisasi yang diikuti dengan persyaratan penambahan (dosis sterilisasi ditetapkan dengan menggunakan Metode 1)

Istilah	Nilai	Keterangan
Tahap 1		
“Jumlah audit positif”	4	Jumlah uji sterilitas positif yang teramati dalam audit dosis sterilisasi. Lebih dari dua uji sterilitas positif teramati; Oleh karena itu, dosis sterilisasi perlu segera ditambah.
“dosis audit maksimum”	9,5 kGy	Dosis audit maksimum tidak melebihi dosis verifikasi semula sampai lebih dari 10%
Tahap 2		
E	11,5 kGy	$E = \text{“dosis audit maksimum”} + 2\text{kGy}$ [Persamaan(11)] sebagai Contoh $E = 9,5 \text{ kGy} + 2 \text{ kGy} = 11,5 \text{ kGy}$
$(E - 1)$	10,5 kGy	sebagai Contoh $11,5 \text{ kGy} - 1,0 \text{ kGy} = 10,5 \text{ kGy}$
faktor ekstrapolasi	4,2 kGy	Ketika $(E - 1)$ lebih besar dari 9, gunakan Persamaan (14) untuk menghitung faktor ekstrapolasi: faktor ekstrapolasi = $0,4 \times (E - 1)$ [Persamaan (14)] Sebagai contoh: faktor ekstrapolasi = $0,4 \times (10,5 \text{ kGy}) = 4,2 \text{ kGy}$
Tahap 3		
Dosis penyesuaian	12,0 kGy	dosis penyesuaian = dosis audit maksimum + $[\log (\text{jumlah audit positif})] \times (\text{faktor ekstrapolasi})$ [Persamaan (14)] Contoh: Dosis penyesuaian = $9,5 \text{ kGy} + (\log 4) \times (4,2 \text{ kGy}) = 12,0 \text{ kGy}$
Stage 4		
Penambahan dosis sterilisasi	16,2 kGy	penambahan dosis sterilisasi = dosis penyesuaian + $[-\log (\text{SAL}) - \log (\text{SIP}) - 2] \times (\text{faktor ekstrapolasi})$ [Persamaan (16)] sebagai contoh: Produk memiliki SAL 10^{-3} . Keseluruhan produk dipilih untuk percobaan dosis verifikasi semula dan digunakan untuk audit dosis sterilisasi Penambahan dosis sterilisasi = $12,0 \text{ kGy} + [-\log (10^{-3}) - \log (1) - 2] \times (4,2 \text{ kGy}) = 16,2 \text{ kGy}$

11.5 contoh pengerjaan audit dosis sterilisasi untuk dosis yang ditetapkan menggunakan Metode 2A, hasil temuan yang mengharuskan penambahan dosis sterilisasi

Prosedur audit dosis sterilisasi untuk metode 2A (SIP sama dengan 1,0), Metode 2A (SIP kurang dari 1,0) dan metode 2B adalah sama.

Contoh yang diberikan dalam Tabel 34 adalah lanjutan dari contoh yang diberikan dalam butir 11.2.2 untuk produk dengan dosis sterilisasi 21,8 kGy yang ditetapkan menggunakan metode 2A. Seluruh produk (SIP sama dengan 1,0) digunakan dalam ujicoba pengaturan dosis semula; dalam tahap 1, dipilih SAL 10^{-6} , dan selama Tahap 5, diperoleh D^{**} sebesar 9,0 kGy.

Tabel 34 - Audit Dosis Sterilisasi yang diikuti dengan persyaratan penambahan (dosis sterilisasi ditetapkan dengan menggunakan Metode 2A)

Istilah	Nilai	Keterangan
Tahap 1		
“Jumlah audit positif”	7	Jumlah uji sterilitas positif yang teramati dalam audit dosis sterilisasi. Lebih dari dua uji sterilitas positif teramati; Oleh karena itu, dosis sterilisasi perlu segera ditambah
“Dosis audit maksimum”	8,9 kGy	“Dosis audit maksimum” tidak melebihi D^{**} sampai lebih dari 10%
Tahap 2		
E	10,9 kGy	$E = \text{“audit dosis maksimum”} + 2,0 \text{ kGy}$ sebagai contoh $E = 8,9 \text{ kGy} + 2,0 \text{ kGy} = 10,9 \text{ kGy}$ [Persamaan (11)]
$(E - 1)$	9,9 kGy	$10,9 \text{ kGy} - 1,0 \text{ kGy} = 9,9 \text{ kGy}$
Faktor ekstrapolasi	4,0 kGy	Ketika $(E - 1)$ lebih besar dari 9, gunakan untuk menghitung faktor ekstrapolasi: faktor ekstrapolasi = $0,4 \times (E - 1)$ [Persamaan (14)] Sebagai contoh: faktor ekstrapolasi = $0,4 \times (9,9 \text{ kGy}) = 4,0 \text{ kGy}$ [Persamaan (14)]
Tahap 3		
Dosis penyesuaian	12,3 kGy	Dosis penyesuaian = dosis audit maksimum + $[\log (\text{jumlah audit positif})] \times (\text{faktor ekstrapolasi})$ [Persamaan (15)] contoh: dosis penyesuaian = $8,9 \text{ kGy} + (\log 7)(4,0 \text{ kGy}) = 12,3 \text{ kGy}$
Tahap 4		
penambahan dosis sterilisasi	28,3 kGy	penambahan dosis sterilisasi = dosis penyesuaian + $[-\log (\text{SAL}) - \log (\text{SIP}) - 2] \times (\text{faktor ekstrapolasi})$ [Persamaan (16)] Sebagai Contoh: Produk memiliki SAL 10^{-6} . Keseluruhan produk dipilih untuk percobaan dosis verifikasi semula dan digunakan untuk audit dosis sterilisasi penambahan dosis sterilisasi = $12,3 \text{ kGy} + [-\log (10^{-6}) - \log (1) - 2] \times (4,0 \text{ kGy}) = 28,3 \text{ kGy}$

11.6 Contoh pengerjaan audit dosis sterilisasi untuk membenaran dosis sterilisasi menggunakan Metode VD_{max}^{25}

Prosedur audit Metode VD_{max}^{25} adalah sama terlepas dari apakah digunakan SIP sebesar 1,0 atau SIP kurang dari 1,0. Tabel 35 adalah contoh dari audit dosis sterilisasi pertama yang dilakukan setelah dosis sterilisasi 25 kGy dibenarkan.

Tabel 35 - Audit dosis metode VD_{max}^{25}
(penambahan dosis dan ketidakberterimaan audit)

Istilah	Nilai	Keterangan
Audit dosis sterilisasi		
Tahap 1		
Jumlah item produk	20	Sejumlah 20 item produk diperoleh dari <i>batch</i> produksi tunggal
Tahap 2		
SIP	0,5	Pembenaran semula 25 kGy dilakukan menggunakan SIP 0,5
<i>Bioburden</i> rerata SIP	354	<i>Bioburden</i> rerata untuk sepuluh SIP yang diuji adalah 354
<i>Bioburden</i> rerata	708	<i>Bioburden</i> rerata untuk seluruh produk dihitung sebagai berikut: $354/0,5 = 708$
Tahap 3		
Percobaan dosis verifikasi	7,1 kGy sampai 8,7 kGy	Pembenaran semula 25 kGy dilakukan pada dosis verifikasi 8,1 kGy. Sepuluh SIP diiradiasi pada dosis ini. Rentang dosis SIP antara 7,1 kGy sampai 8,7 kGy.
Tahap 4		
Interpretasi hasil	2 positif	Dosis tertinggi untuk SIP kurang dari batas atas terhitung (8,9 kGy), dan rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah, 7,9 kGy, tidak kurang dari 90% dari dosis verifikasi (90% dari 8,1 kGy adalah 7,3 kGy). Dosis berada dalam batas terhitung tetapi terjadinya dua uji sterilitas positif mensyaratkan bahwa audit dosis konfirmasi harus dilakukan.
Audit dosis sterilisasi konfirmasi		
Tahap 1		
Jumlah item produk	10	Sebanyak 10 tambahan item produk diperoleh dari <i>batch</i> produksi tunggal
Tahap 2		
Percobaan dosis verifikasi konfirmasi	7,1 kGy sampai 8,5 kGy	Dosis verifikasi untuk audit dosis sterilisasi konfirmasi adalah sama dengan dosis verifikasi semula. Sepuluh SIP diiradiasi pada dosis ini. Rentang dosis SIP dari 7,1 kGy hingga 8,5 kGy.
Tahap 3		
Interpretasi hasil	1 positif	Dosis tertinggi SIP kurang dari batas atas terhitung (8,9 kGy), dan rerata aritmatik dari dosis tertinggi dan terendah, 7,8 kGy, tidak kurang dari 90% dari dosis verifikasi (90% dari 8,1 kGy adalah 7,3 kGy). Dosis berada dalam batas terhitung tetapi adanya satu uji sterilitas positif dalam audit dosis sterilisasi konfirmasi mensyaratkan bahwa dosis sterilisasi 25 kGy perlu segera ditambah dan bahwa dosis sterilisasi harus ditetapkan kembali dengan menggunakan metode alternatif.
Penambahan dosis		
<i>Bioburden</i> rerata	708	<i>Bioburden</i> rerata untuk seluruh produk digunakan untuk memperoleh penambahan dosis sterilisasi
Nilai penambahan	3,4 kGy	<i>Bioburden</i> rerata dan Tabel 11 digunakan untuk menentukan nilai penambahan dosis. <i>Bioburden</i> 708 tidak terdapat dalam tabel, maka nilai tabulasi terbesar berikutnya yaitu 750 digunakan
Penambahan dosis sterilisasi	28,4 kGy	Penambahan dosis sterilisasi (kGy) = 25 kGy + nilai penambahan dosis [Persamaan (18)] Contoh: Penambahan dosis sterilisasi (kGy) = 25 kGy + 3,4 kGy = 28,4 kGy

Bibliografi

- [1] ISO 11137:1995¹, *Sterilization of health care products — Requirements for validation and routine control — Radiation sterilization*
- [2] ISO 11137-3:2006, *Sterilization of health care products — Radiation — Part 3: Guidance on dosimetric aspects*
- [3] ISO/TS 11139:2006, *Sterilization of health care products — Vocabulary*
- [4] ISO 13485, *Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes*
- [5] ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*
- [6] RECOMMENDED PRACTICE A.A.M.I. RS:1984, *Process control guidelines for gamma radiation. Sterilization of medical devices*. AAMI, Arlington, VA, 1984
- [7] AAMI TIR 27:2001, *Sterilization of health care products — Radiation sterilization — Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose — Method VD_{max}*, Arlington, VA
- [8] ANSI/AAMI ST32, *Guideline for Gamma Radiation Sterilization*. Arlington, VA, 1991
- [9] NHB 5340.1A, October 1968, *Standard Procedures for the Microbiological Examination of Space Hardware*, National Aeronautics and Space Administration, Washington, DC 20546
- [10] DAVIS K.W., STRAWDERMAN W.E., MASEFIELD J., WHITBY J.L. DS gamma radiation dose setting and auditing strategies for sterilizing medical devices. In: *Sterilization of medical products*, (GAUGHRAN E.R.L., MORRISSEY R.F., eds.). Multiscience Publications Ltd, Montreal, Vol. 2, 1981, pp. 34–102
- [11] DAVIS K.W., STRAWDERMAN W.E., WHITBY J.L. The rationale and computer evaluation of a gamma sterilization dose determination method for medical devices using a substerilization incremental dose sterility test protocol. *J. Appl. Bact.* 1984, **57** pp. 31–50
- [12] FAVERO M. Microbiologic Assay of Space Hardware. *Environ. Biol. Med.* 1971, **1** pp. 27–36
- [13] HERRING C. Dose audit failures and dose augmentation. *Radiat. Phys. Chem.* 1999, **54** pp. 77–81
- [14] HERRING C., BRANDSBERG J., OXBORROW G., PULEO J. Comparison of media for detection of fungi on spacecraft. *Appl. Microbiol.* 1974, **27** (3) pp. 566–569
- [15] KOWALSKI J., AOSHUANG Y., TALLENTIRE A. Radiation sterilization — Evaluation of a new method for substantiation of 25 kGy. *Radiat. Phys. Chem.* 2000, **58** pp. 77–86
- [16] KOWALSKI J., TALLENTIRE A. Substantiation of 25 kGy as a sterilization dose: A rational approach to establishing verification dose. *Radiat. Phys. Chem.* 1999, **54** pp. 55–64
- [17] KOWALSKI J., TALLENTIRE A. Aspects of putting into practice VD_{max}. *Radiat. Phys. Chem.* 2003, **67** pp. 137–141
- [18] KOWALSKI J. et al. Field evaluations of the VD_{max} approach for substantiation of a 25 kGy sterilization dose and its application to other preselected doses. *Radiat. Phys. Chem.* 2002, **64** pp. 411–416
- [19] TALLENTIRE A. Aspects of microbiological control of radiation sterilization. *J. Rad. Ster.* 1973, **1** pp. 85–103
- [20] TALLENTIRE A., DWYER J., LEY F.J. Microbiological control of sterilized products. Evaluation of model relating frequency of contaminated items with increasing radiation treatment. *J. Appl. Bact.* 1971, **34** pp. 521–34
- [21] TALLENTIRE A., KHAN A.A. The sub-process dose in defining the degree of sterility assurance. In: Gaughran, E.R.L and GOUDIE, A.J. (eds.), *Sterilization by ionizing radiation*, Vol. 2. Montreal: Multiscience Publications Ltd., 1978, pp. 65-80

¹ Withdrawn.